



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Θ. ΜΑΡΓΑΡΗ
Τηλέφωνο: 213-2040000

ΑΘΗΝΑ, 01-09-2011
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 59382

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περιλήψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλου Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CLARITHROMYCIN**, μορφή **Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα 125mg/5ML, Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα 250mg/5ML & Κόκκια μιας δόσης για πόσιμο υγρό 250mg/SACHET.**

Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση",
- β) Την υπ' αριθμ.:43391/23-06-2010 Απόφαση Προέδρου ΕΟΦ (ΦΕΚ.1052/Τεύχος Δεύτερο/12- 7- 2010)"Περί μεταβίβασης δικαιώματος υπογραφής από τον Πρόεδρο ΕΟΦ προς τους προϊσταμένους διευθύνσεων ΕΟΦ",
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων Τμήμα Α', αρ Φ-357/05-11-2010.

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1 Α). Η Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CLARITHROMYCIN**, μορφή **Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα 125mg/5ML** , ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Τα 5 ml εναιωρήματος περιέχουν 125 mg Clarithromycin.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η κλαριθρομυκίνη ενδείκνυται στη θεραπεία λοιμώξεων προκαλούμενων από ευαίσθητους σε αυτή μικροοργανισμούς, όπως:

- λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης
 - της βρογχίτιδας
 - της πνευμονίας από την κοινότητα. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της πνευμονίας από τη κοινότητα.
- λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος συμπεριλαμβανόμενης της ρινοκολπίτιδας και της φαρυγγοαμυγδαλίτιδας. Ειδικά, στην στρεπτοκοκκική φαρυγγοαμυγδαλίτιδα πρέπει να χρησιμοποιείται ως εναλλακτική θεραπεία, σε ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να χορηγηθεί η θεραπεία πρώτης εκλογής, που είναι η πενικιλίνη. Στο ρευματικό πυρετό, η κλαριθρομυκίνη είναι γενικά αποτελεσματική στην εκρίζωση των στρεπτόκοκκων του στοματοφάρυγγα. Ωστόσο, επί του παρόντος υπάρχουν περιορισμένα μόνο δεδομένα που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά της στην προφύλαξη από ρευματικό πυρετό.
- οξεία μέση πτυώδης ωτίτιδα
- λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. μολυσματικό κηρίο, θυλακίτιδα, αποστήματα, κυτταρίτιδα)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δοσολογία στα παιδιά είναι 15 mg/kg ημερησίως σε δύο δόσεις, με μέγιστη δόση 500 mg την ημέρα για μη μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις. Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 5 έως 10 ημέρες ανάλογα με το παθογόνο που ενέχεται και τη σοβαρότητα της λοίμωξης. Η θεραπεία στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 10 ημέρες. Το εναιώρημα μπορεί να λαμβάνεται πριν ή μετά τα γεύματα ή μαζί με γάλα.

Ενδεικτικές συνήθεις δόσεις ανά kg βάρους σώματος για βρέφη άνω των 6 μηνών:

<u>Σωματικό βάρος</u>	<u>Δόση*</u>	<u>Αριθμός δόσεων</u>
6 kg	2 ml (45 mg)	2
8 kg	2.5 ml (62,5 mg)	2
10 kg	3 ml (75 mg)	2
13 kg	4 ml (100 mg)	2
16 kg	5 ml (125 mg)	2

*Δοσιμετρική σύριγγα των 10 ml με διαβαθμίσεις σε ml και kg.

Δοσολογία σε παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια

Σε παιδιά με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/λεπτό, η δοσολογία της κλαριθρομυκίνης μειώνεται κατά το ήμισυ με μέγιστη δόση μέχρι 250 mg ημερησίως ή 250 mg δύο φορές ημερησίως σε πιο σοβαρές λοιμώξεις. Σε αυτούς τους ασθενείς η θεραπεία δεν πρέπει να παρατείνεται πέραν των 14 ημερών.

4.3 Αντενδείξεις

Το παιδιατρικό εναιώρημα κλαριθρομυκίνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στα μακρολιδικά αντιβιοτικά.

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με φάρμακα που περιέχουν αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη, τερφεναδίνη και εργοταμίνη ή διυδροεργοταμίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Όπως με άλλα αντιβιοτικά, η μακροχρόνια χρήση ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα αποικισμό με αυξημένο αριθμό μη ευαίσθητων βακτηρίων και μυκήτων. Εάν προκύψουν σοβαρές λοιμώξεις θα πρέπει να γίνεται η κατάλληλη θεραπεία.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κλαριθρομυκίνης σε παιδιά κάτω των 6 μηνών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η θεραπεία με αντιμικροβιακούς παράγοντες μεταβάλλει τη φυσιολογική εντερική χλωρίδα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη ανάπτυξη του *C. difficile*. Διάρροια σχετιζόμενη με το *Clostridium difficile* (CDAD) έχει αναφερθεί με τη χρήση όλων σχεδόν των αντιμικροβιακών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της κλαριθρομυκίνης και μπορεί να ποικίλλει σε σοβαρότητα, από μέτρια διάρροια έως θανατηφόρα κολίτιδα.

Σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια μετά από τη χρήση αντιβιοτικών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το *Clostridium difficile* (CDAD). Είναι απαραίτητο το λεπτομερές ιατρικό ιστορικό αφού CDAD έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται ακόμη και μετά από χρονικό διάστημα άνω των δύο μηνών από την χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων.

Προφυλάξεις

Έχει αναφερθεί επιδείνωση των συμπτωμάτων της myasthenia gravis σε ασθενείς που λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη.

Η κλαριθρομυκίνη απεκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ. Συνεπώς χρειάζεται προσοχή όταν το φάρμακο χορηγείται σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Προσοχή χρειάζεται επίσης όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια ως βαριά νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με υποκαλιαιμία (επιμήκυνση του διαστήματος QT).

Κολχικίνη

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία για τοξικότητα της κολχικίνης με όταν συγχρηγείται με κλαριθρομυκίνη, ειδικά στους ηλικιωμένους, μερικές εκ των οποίων εμφανίστηκαν σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε τέτοιους ασθενείς έχουν αναφερθεί και θάνατοι (βλ. παράγραφο 4.5).

Προσοχή χρειάζεται επίσης στην ενδεχόμενη διασταυρούμενη αντίσταση μεταξύ κλαριθρομυκίνης και άλλων μακρολιδικών φαρμάκων καθώς και λινκομυκίνης και κλινδαμυκίνης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντιαρρυθμικά

Έχουν αναφερθεί (μετά την κυκλοφορία) περιστατικά Torsades de Pointes κατά τη σύγχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και κινιδίνης ή δισοπυραμίδης. Θα πρέπει να ελέγχεται το ηλεκτροκαρδιογράφημα για παράταση του διαστήματος QT κατά τη συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης με τα φάρμακα αυτά. Τα επίπεδα των φαρμάκων αυτών στον ορό πρέπει να ελέγχονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαριθρομυκίνη.

Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με το CYP3A

Η συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης, γνωστού αναστολέα του CYP3A, και ενός φαρμάκου που μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP3A ενδέχεται να συνοδεύεται από αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου που μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει αμφοτέρως τις θεραπευτικές δράσεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες του συγχορηγούμενου φαρμάκου.

Η κλαριθρομυκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με άλλα φάρμακα που είναι γνωστά ως υπόστρωμα του ενζύμου CYP3A, ειδικά εάν το υπόστρωμα έχει περιορισμένη όριο ασφάλειας (π.χ. καρβαμαζεπίνη) και /ή το υπόστρωμα μεταβολίζεται εκτενώς από το ένζυμο αυτό.

Πρέπει να προσαρμόζεται η δοσολογία και, όταν είναι εφικτό, πρέπει να ελέγχονται στενά οι συγκεντρώσεις στον ορό των φαρμάκων που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP3A σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κλαριθρομυκίνη.

Τα ακόλουθα φάρμακα ή κατηγορίες φαρμάκων είναι γνωστά ή ύποπτα μεταβολισμού από το ίδιο ισοένζυμο CYP3A: αλπραζολάμη, ασεμιζόλη, καρβαμαζεπίνη, σιλοσταζόλη, σιζαπρίδη, κυκλοσπορίνη, δισοπυραμίδη, παράγωγα εργοταμίνης, μεθυλπρεδνιζολόνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, μιδαζολάμη, ομεπραζόλη, από του στόματος αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη), πιμοζίδη, κινιδίνη, ριφαμπουτίνη, σιλδεναφίλη, τακρόλιμους, τερφεναδίνη, τριαζολάμη και βινβλαστίνη. Φάρμακα που αλληλεπιδρούν με παρόμοιους μηχανισμούς μέσω άλλων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 περιλαμβάνουν τη φαινοϊίνη, θεοφυλλίνη και βαλπροάτη.

Θεοφυλλίνη, καρβαμαζεπίνη

Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών δείχνουν ότι υπήρξε μικρή αλλά στατιστικώς σημαντική ($p \leq 0,05$) αύξηση των επιπέδων θεοφυλλίνης και καρβαμαζεπίνης στην κυκλοφορία κατά τη σύγχρονη χορήγηση τους με την κλαριθρομυκίνη.

Αναστολείς της HMG-CoA Ρεδουκτάσης

Όπως με όλα τα μακρολίδια, έχει αναφερθεί ότι η κλαριθρομυκίνη αυξάνει τις συγκεντρώσεις των αναστολέων της HMG-CoA ρεδουκτάσης (π.χ. λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη). Σπάνιες αναφορές ραβδομυόλυσης έχουν γίνει για ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα τα φάρμακα αυτά.

Ομεπραζόλη

Κλαριθρομυκίνη (500 mg κάθε 8 ώρες) χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ομεπραζόλη (40 mg ημερησίως) σε υγιή άτομα. Οι συγκεντρώσεις της ομεπραζόλης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν (C_{max} , AUC_{0-24} , και $t_{1/2}$ αυξήθηκαν κατά 30%, 89% και 34% αντίστοιχα) με ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης. Η μέση τιμή 24ώρου για το γαστρικό pH ήταν 5,2 όταν η ομεπραζόλη χορηγήθηκε μόνη της και 5,7 όταν η ομεπραζόλη συγχορηγήθηκε με κλαριθρομυκίνη.

Από στόματος αντιπηκτικά

Αυθόρμητες αναφορές κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία δείχνουν ότι ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και από στόματος αντιπηκτικών μπορεί να ενισχύσει τα αποτελέσματα των από στόματος αντιπηκτικών. Οι χρόνοι προθρομβίνης θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά όταν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα κλαριθρομυκίνη και από στόματος αντιπηκτικά.

Sildenafil, tadalafil, and vardenafil

Έκαστος εκ των ανωτέρω αναστολέων φωσφοδιεστεράσης μεταβολίζεται τουλάχιστον μερικώς από το CYP3A και το CYP2D6 και μπορεί να αναστέλλεται από τη ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης. Η συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης με sildenafil, tadalafil ή vardenafil είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στον αναστολέα φωσφοδιεστεράσης. Πρέπει να γίνεται μείωση της δοσολογίας των sildenafil, tadalafil και vardenafil όταν τα φάρμακα αυτά συγχορηγούνται με κλαριθρομυκίνη.

Tolterodine

Η κύρια οδός μεταβολισμού του tolterodine είναι μέσω του ισόμορφου 2D6 του κυτοχρώματος P450 (CYP2D6). Ωστόσο, σε ένα υποσύνολο πληθυσμού που στερείται του CYP2D6, η ταυτοποιημένη οδός του μεταβολισμού είναι μέσω του CYP3A. Στο υποσύνολο του πληθυσμού αυτού, η αναστολή του CYP3A έχει ως αποτέλεσμα σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις του tolterodine στον ορό. Μπορεί να είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης της tolterodine επί παρουσίας των αναστολέων CYP3A όπως η κλαριθρομυκίνη στον πληθυσμό που μεταβολίζει πτωχά το CYP2D6.

Triazolobenzodiazepines (e.g., alprazolam, midazolam, triazolam)

Όταν η μιδαζολάμη συγχορηγήθηκε με δισκία κλαριθρομυκίνης (500 mg δύο φορές ημερησίως), η AUC της μιδαζολάμης αυξήθηκε 2,7 φορές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της μιδαζολάμης και 7 φορές μετά από στόματος χορήγηση. Η ταυτόχρονη χορήγηση της από στόματος μιδαζολάμης και της κλαριθρομυκίνης πρέπει να αποφεύγεται. Εάν συγχορηγούνται ενδοφλέβια μιδαζολάμη και κλαριθρομυκίνη, ο ασθενής πρέπει να ελέγχεται στενά με σκοπό τη ρύθμιση της δόσης.

Οι ίδιες προφυλάξεις πρέπει επίσης να εφαρμόζονται σε άλλες βενζοδιαζεπίνες που μεταβολίζονται από το CYP3A, συμπεριλαμβανομένων της τριαζολάμης και της αλπραζολάμης. Για τις βενζοδιαζεπίνες που δεν εξαρτώνται από το CYP3A για την αποβολή τους (temazepam, nitrazepam, lorazepam) δεν είναι πιθανή μία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.

Μετά την κυκλοφορία υπήρξαν αναφορές φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων και δράσεων από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (π.χ. υπνηλία και σύγχυση) με ταυτόχρονη χρήση κλαριθρομυκίνης και τριαζολάμης. Συνιστάται έλεγχος του ασθενούς για αυξημένες φαρμακολογικές δράσεις από το ΚΝΣ.

Η χρήση των ακόλουθων φαρμάκων αντενδείκνυται αυστηρά λόγω της πιθανότητας για σοβαρές αλληλεπιδράσεις:

Σιζαπρίδη

Η σιζαπρίδη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το ένζυμο CYP 3A4. Επειδή οι αζόλες και τα μακρολίδια, όπως η κλαριθρομυκίνη, αναστέλλουν το ένζυμο αυτό, η σύγχρονη χορήγηση της σιζαπρίδης με τις ουσίες αυτές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή και Torsades de Pointes). Δια τούτο να μη συγχορηγείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά. Έχουν παρατηρηθεί παρόμοιες εκδηλώσεις σε ασθενείς που έπαιρναν συγχρόνως κλαριθρομυκίνη και τιμοζίδη (βλ. παράγραφο 4.3).

Τερφεναδίνη

Έχει αναφερθεί ότι τα μακρολίδια τροποποιούν το μεταβολισμό της τερφεναδίνης με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων τερφεναδίνης, η οποία έχει περιστασιακά συσχετισθεί με καρδιακές αρρυθμίες όπως επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή και Torsades de Pointes (βλ. παράγραφο 4.3). Μια μελέτη σε 14 υγιείς εθελοντές στους οποίους η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε παράλληλα με την τερφεναδίνη έδειξε αύξηση του όξινου μεταβολίτη της τερφεναδίνης στο διπλάσιο ή το τριπλάσιο στον ορό και επιμήκυνση του διαστήματος QT, χωρίς όμως να παρατηρηθούν κλινικά ανιχνεύσιμες επιδράσεις. (βλ. παράγραφο 4.3). Παρόμοια επίδραση έχει παρατηρηθεί κατά τη χορήγηση αστεμιζόλης σε συνδυασμό με άλλα μακρολίδια.

Εργοταμίνη/διυδροεργοταμίνη

Αναφορές μετά την κυκλοφορία έχουν δείξει ότι η συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης με την εργοταμίνη ή τη διυδροεργοταμίνη συνοδεύτηκε με οξεία τοξικότητα από ερυσιβώδη όλυρα που χαρακτηρίζεται από αγγειόσπασμο και ισχαιμία των άκρων και άλλων ιστών συμπεριλαμβανομένου του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης και των φαρμάκων αυτών (βλ. παράγραφο 4.3).

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην κλαριθρομυκίνη

Τα ακόλουθα φάρμακα είναι γνωστά ή ύποπτα ότι επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα. Μπορεί να απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας ή εναλλακτική θεραπεία.

Efavirenz, nevirapine, rifampicin, rifabutin και rifapentine:

Ισχυροί επαγωγείς του συστήματος μεταβολισμού μέσω του P450 όπως τα efavirenz, nevirapine, rifampicin, rifabutin, και rifapentine μπορεί να επιταχύνουν το μεταβολισμό της κλαριθρομυκίνης και, ως εκ τούτου, να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της στο πλάσμα ενώ αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της 14-OH κλαριθρομυκίνης, ενός μεταβολίτη που επίσης είναι δραστικός έναντι των μικροβίων. Εφόσον οι αντιμικροβιακές δράσεις της κλαριθρομυκίνης και της 14-OH κλαριθρομυκίνης είναι διαφορετικές για διαφορετικά μικρόβια, το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα μπορεί να επηρεαστεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης και των ενζυμικών επαγωγέων.

Fluconazole

Ταυτόχρονη χορήγηση fluconazole 200 mg ημερησίως και κλαριθρομυκίνης 500 mg δύο φορές ημερησίως σε 21 υγιείς εθελοντές οδήγησε σε αυξήσεις της C_{min} και της AUC στη μέση σταθερή κατάσταση της τάξης του 33% και 18% αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις του ενεργού μεταβολίτη 14-OH-κλαριθρομυκίνη σε σταθερή κατάσταση δεν επηρεάστηκαν σημαντικά την ταυτόχρονη χορήγηση της fluconazole. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας της κλαριθρομυκίνης.

Διγοξίνη

Η διγοξίνη θεωρείται ένα υπόστρωμα για τον μεταφορέα εκροής P-glycoprotein (Pgp). Η κλαριθρομυκίνη είναι γνωστό ότι αναστέλλει την Pgp. Όταν η κλαριθρομυκίνη και η διγοξίνη χορηγούνται μαζί, η αναστολή της Pgp από την κλαριθρομυκίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στη διγοξίνη. Αυξημένα επίπεδα διγοξίνης στον ορό σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κλαριθρομυκίνη και διγοξίνη έχουν επίσης αναφερθεί σε μελέτες μετά τη κυκλοφορία. Κάποιοι ασθενείς εμφάνισαν κλινικά σημεία συμβατά με τοξικότητα από διγοξίνη, συμπεριλαμβανομένης δυνητικά θανατηφόρας αρρυθμίας. Οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στον ορό θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά

όταν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα διγοξίνη και κλαριθρομυκίνη.

Κολχικίνη

Η κολχικίνη είναι ένα υπόστρωμα για το CYP3A και για το μεταφορέα της εκροής, P-γλυκοπρωτεΐνη (Pgp). Η κλαριθρομυκίνη καθώς και τα άλλα μακρολίδια είναι γνωστά για την αναστολή της CYP3A και Pgp. Όταν η κλαριθρομυκίνη και η κολχικίνη χορηγούνται ταυτόχρονα, η αναστολή της Pgp και/ή της CYP3A από την κλαριθρομυκίνη είναι πιθανό να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στην κολχικίνη. Συνιστάται οι ασθενείς να παρακολουθούνται για κλινικά συμπτώματα λόγω της τοξικότητας της κολχικίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ζιδοβουδίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση από το στόμα δισκίων κλαριθρομυκίνης και ζιδοβουδίνης σε ενήλικους ασθενείς προσβεβλημένους από τον ιό HIV, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων της ζιδοβουδίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Επειδή η κλαριθρομυκίνη φαίνεται να παρεμποδίζει την απορρόφηση της ζιδοβουδίνης όταν αυτή λαμβάνεται ταυτόχρονα από το στόμα, η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να αποφευχθεί σε μεγάλο βαθμό αν η κλαριθρομυκίνη και η ζιδοβουδίνη λαμβάνονται σε διαφορετικές ώρες. Η αλληλεπίδραση αυτή δε φαίνεται να εκδηλώνεται σε παιδιατρικούς ασθενείς προσβεβλημένους από HIV που παίρνουν εναιώρημα κλαριθρομυκίνης μαζί με ζιδοβουδίνη ή dideoxyinosine.

ΡΙτοναβίρη

Μία φαρμακοκινητική μελέτη έδειξε ότι η σύγχρονη χορήγηση 200 mg ριτοναβίρης κάθε 8 ώρες και 500 mg κλαριθρομυκίνης κάθε 12 ώρες από του στόματος, είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική αναστολή του μεταβολισμού της κλαριθρομυκίνης. Η C_{max} της κλαριθρομυκίνης αυξήθηκε κατά 31 %, η C_{min} κατά 182% και η AUC κατά 77% κατά τη σύγχρονη χορήγηση με ριτοναβίρη. Παρατηρήθηκε πλήρης αναστολή της βιοσύνθεσης της 14-OH κλαριθρομυκίνης. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας λόγω του μεγάλου θεραπευτικού δείκτη της κλαριθρομυκίνης. Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας προτείνονται τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα: Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 60 ml/min η δόση μειώνεται κατά το ήμισυ. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30 ml/min η δόση μειώνεται κατά το 75%. Δόσεις κλαριθρομυκίνης μεγαλύτερες από 1g την ημέρα δεν πρέπει να χορηγούνται συγχρόνως με ριτοναβίρη.

Αμφίδρομες Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις

Atazanavir

Αμφότερα τα φάρμακα, η κλαριθρομυκίνη και το atazanavir είναι υποστρώματα και αναστολείς του CYP3A και υπάρχει απόδειξη μίας αμφίδρομης φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης. Η συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης (500 mg δύο φορές ημερησίως με atazanavir (400 mg μία φορά ημερησίως) είχαν ως αποτέλεσμα μία αύξηση 2 φορές της έκθεσης στη κλαριθρομυκίνη και μια μείωση κατά 70% στην έκθεση στην 14-OH-κλαριθρομυκίνη, με μία αύξηση 28% της AUC του atazanavir. Λόγω του μεγάλου θεραπευτικού εύρους της κλαριθρομυκίνης, δεν κρίνεται απαραίτητη η μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με ομαλή νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 60 ml/min), η δόση της κλαριθρομυκίνης πρέπει να ελαττώνεται κατά 50%. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min, η δόση κλαριθρομυκίνης θα πρέπει να ελαττώνεται κατά 75% χρησιμοποιώντας μία κατάλληλη μορφή της κλαριθρομυκίνης. Δόσεις κλαριθρομυκίνης μεγαλύτερες των 1000 mg ημερησίως δεν θα πρέπει να συγχορηγούνται με αναστολείς πρωτεάσης.

Itraconazole

Αμφότερα τα φάρμακα, η κλαριθρομυκίνη και η itraconazole είναι υποστρώματα και αναστολείς του CYP3A, γεγονός που οδηγεί σε μία αμφίδρομη φαρμακευτική αλληλεπίδραση. Η κλαριθρομυκίνη ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα της itraconazole στο πλάσμα ενώ η itraconazole μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα itraconazole και κλαριθρομυκίνη πρέπει να ελέγχονται στενά για σημεία και συμπτώματα αυξημένης ή παρατεταμένης φαρμακολογικής δράσης.

Saquinavir

Αμφότερα τα φάρμακα, η κλαριθρομυκίνη και το saquinavir είναι υποστρώματα και αναστολείς του CYP3A και υπάρχει απόδειξη μίας αμφίδρομης φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης. Ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης (500 mg δύο φορές ημερησίως) και saquinavir (μαλακά καψάκια ζελατίνης 1200 mg τρεις φορές ημερησίως) σε 12 υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα τιμές AUC και C_{max} του saquinavir σε σταθερή κατάσταση 177% και 187% υψηλότερες αυτών που παρατηρήθηκαν όταν το saquinavir χορηγήθηκε μόνο του. Οι τιμές AUC και C_{max} της κλαριθρομυκίνης ήταν περίπου 40% υψηλότερες εκείνων που παρατηρήθηκαν όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε μόνη της. Δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας όταν τα δύο φάρμακα συγχωρηγούνται για περιορισμένο χρονικό διάστημα στις δόσεις που έχουν μελετηθεί. Παρατηρήσεις από μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης όπου χρησιμοποιήθηκε το μαλακό καψάκιο ζελατίνης μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές των δράσεων που παρατηρήθηκαν με τη χρήση του σκληρού καψακίου ζελατίνης saquinavir. Παρατηρήσεις από μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που έγιναν με saquinavir μόνο του μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές των δράσεων που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία saquinavir/ritonavir. Όταν το saquinavir συγχωρηγείται με ritonavir, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ενδεχόμενες δράσεις του ritonavir στην κλαριθρομυκίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Προκειμένου να χορηγηθεί παιδιατρικό εναιώρημα κλαριθρομυκίνης σε ασθενείς μετεφηβικής ηλικίας, ο γιατρός πρέπει να σταθμίζει προσεκτικά τα πλεονεκτήματα έναντι των κινδύνων σε περίπτωση υπόνοιας κύησης ή βεβαιωμένης κύησης. Η ασφάλεια της κλαριθρομυκίνης κατά την κύηση και το θηλασμό δεν έχει επιβεβαιωθεί. Η κλαριθρομυκίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο πίνακας 1 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν κλαριθρομυκίνη σε κλινικές μελέτες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται κατά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα (συχνές $\geq 1/100$, < 1/10).

Πίνακας 1

Ανεπιθύμητες Ενέργειες σε Κλινικές Μελέτες

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	κεφαλαλγία αλλοίωση γεύσης
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	διάρροια ναυτία κοιλιακό άλγος δυσπεψία έμετος
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	ηπατικά ένζυμα αυξημένα

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Η κλαριθρομυκίνη κυκλοφορεί σε πολλές διαφορετικές μορφές / περιεκτικότητες. Ο Πίνακας 2 αποτελεί μία σύνοψη όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των μορφών / περιεκτικότητων άμεσης αποδέσμευσης της κλαριθρομυκίνης συμπεριλαμβανομένου του παιδιατρικού εναιωρήματος. Λόγω του ότι οι αντιδράσεις αυτές αναφέρονται εθελοντικά από ένα πληθυσμό αμφιβόλου μεγέθους, δεν είναι πάντοτε εφικτό να υπολογιστεί ορθά η συχνότητα τους ή να ορισθεί η σχέση αίτιου - αιτιατού στην έκθεση στο φάρμακο. Η έκθεση των ασθενών υπολογίζεται μεγαλύτερη από 1 δισεκατομμύριο ημερές θεραπείας ασθενών στη κλαριθρομυκίνη.

Πίνακας 2
Ανεπιθύμητες Ενέργειες - Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Καντιντίαση του στόματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτική αντίδραση Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Ψυχωσική διαταραχή Ψευδαισθηση Αποπροσανατολισμός Συγχυτική κατάσταση Αποπροσωποποίηση Κατάθλιψη Άγχος Αϋπνία Περίεργα όνειρα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Σπασμοί Ζάλη Αγευσία Ανοσμία Δυσγευσία Παροσμία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Κώφωση Ήλιγγος Εμβοές

Καρδιακές διαταραχές ¹	Torsades de Pointes Παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα Κοιλιακή ταχυκαρδία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Οξεία παγκρεατίτιδα Γλωσσίτιδα Στοματίτιδα Αποχρωματισμός της γλώσσας Αποχρωματισμός των οδόντων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων ²	Ηπατική ανεπάρκεια Ηπατίτιδα Ηπατική χολόσταση Ίκτερος χολοστατικός Ίκτερος ηπατοκυτταρικός Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σύνδρομο Stevens-Johnson Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Κνίδωση Εξάνθημα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρίτιδα διάμεση
Παρακλινικές εξετάσεις	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Ηπατικά ένζυμα αυξημένα
¹ Όπως με άλλα μακρολίδια, επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία και Torsades de Pointes έχουν αναφερθεί σπάνια με κλαριθρομυκίνη ² Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί ηπατική ανεπάρκεια με θανατηφόρα έκβαση που γενικά έχει συνδεθεί με σοβαρά υποκείμενα νοσήματα και / ή συγχωρηγούμενα φάρμακα	

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία για την τοξικότητα της κολχικίνης με την ταυτόχρονη χρήση της κλαριθρομυκίνης και της κολχικίνης, ειδικά στους ηλικιωμένους, μερικές εκ των οποίων εμφανίστηκαν σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε κάποιους ασθενείς έχουν αναφερθεί και θάνατοι (βλ. παράγραφο 4.4 & 4.5).

Δυσμενείς ενέργειες σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά

Στους ασθενείς με καταστολή του ανοσοποιητικού από AIDS ή άλλα αίτια, στους οποίους η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε σε μεγάλες δόσεις και για μεγάλα χρονικά διαστήματα για λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια, η διάκριση μεταξύ ανεπιθύμητων ενεργειών που θα μπορούσαν να αποδοθούν στην κλαριθρομυκίνη ή στα υποκείμενα συμπτώματα από τη νόσο HIV ή από άλλα παρεμβαλλόμενα νοσήματα, υπήρξε πολλές φορές δύσκολη.

Περιορισμένος αριθμός παιδιών με AIDS έχει νοσηλευθεί για μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις, με το παιδιατρικό εναιώρημα κλαριθρομυκίνης. Εξαιρουμένων αυτών των συμπτωμάτων που οφείλονταν στην ίδια την κατάσταση των παιδιών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πιο συχνά ήταν: εμβοές, απώλεια της ακοής, έμετοι, ναυτία, κοιλιακά άλγη, πορφυρικό εξάνθημα, παγκρεατίτιδα και αυξημένη τιμή αμυλάσης. Η αξιολόγηση των εργαστηριακών παραμέτρων σε αυτούς τους ασθενείς, πραγματοποιήθηκε αποκλείοντας τις ακραίες παθολογικές τιμές (δηλαδή τις πολύ υψηλές ή τις πολύ χαμηλές τιμές) για τη συγκεκριμένη παράμετρο. Με βάση τα κριτήρια αυτά, ένα

παιδί με AIDS που ελάμβανε < 15 mg/kg την ημέρα κλαριθρομυκίνης, παρουσίασε σημαντική αύξηση της χολερυθρίνης. Στους ασθενείς που ελάμβαναν 15 έως <25 mg/kg την ημέρα κλαριθρομυκίνης, αναφέρθηκε μια περίπτωση σοβαρής αύξησης SGPT και αύξησης BUN και σημαντικής μείωσης αιμοπεταλίων. Δεν αναφέρθηκαν καμία από τις προηγούμενες εργαστηριακές διαταραχές στους ασθενείς που ελάμβαναν τη μέγιστη δόση των ≥25 mg/kg την ημέρα.

4.9 Υπερδοσολογία

Από τις αναφορές που υπάρχουν προκύπτει ότι μετά τη λήψη μεγάλης ποσότητας κλαριθρομυκίνης πρέπει να αναμένονται γαστρεντερικά συμπτώματα. Ένας ασθενής ο οποίος είχε ιστορικό διπολικής διαταραχής έλαβε 8 γρ. κλαριθρομυκίνης και παρουσίασε μεταβολή νοητικού επιπέδου, παρανοϊκή συμπεριφορά, υποκαλιαίμια και υποξαιμία. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με υπερβολικές δόσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται με την ταχεία απομάκρυνση του φαρμάκου που δεν έχει ακόμα απορροφηθεί και με υποστηρικτικά μέτρα. Όπως και με τα άλλα μακρολίδια, η στάθμη της κλαριθρομυκίνης στον ορό δεν επηρεάζεται σημαντικά από την αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: J01FA09

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η κλαριθρομυκίνη ασκεί την αντιμικροβιακή της δράση συνδεδεμένη με τις ριβοσωμιακές υπομονάδες 50S των ευαίσθητων μικροβίων και καταστέλλει τη σύνθεση των πρωτεϊνών.

Μικροβιολογία

Η κλαριθρομυκίνη έχει δείξει άριστη δράση *in vitro* εναντίον και των βακτηριδιακών στελεχών αναφοράς και αυτών που απομονώνονται κατά την κλινική πράξη. Είναι πολύ δραστική εναντίον μεγάλης ποικιλίας αερόβιων και αναερόβιων Gram-θετικών και Gram-αρνητικών μικροοργανισμών. Οι ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MICs) της κλαριθρομυκίνης είναι συνήθως κατά ένα log₂ δραστικότερες από τις MICs της ερυθρομυκίνης.

Τα εργαστηριακά στοιχεία δείχνουν επίσης ότι η κλαριθρομυκίνη έχει άριστη δράση εναντίον των *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Στοιχεία *in vitro* και *in vivo* δείχνουν ότι η κλαριθρομυκίνη είναι δραστική εναντίον κλινικά σημαντικών μυκοβακτηριδιακών στελεχών.

Έχει βακτηριοκτόνο δράση κατά του *Helicobacter pylori* και η δράση αυτή είναι πιο ισχυρή σε ουδέτερο pH παρά σε όξινο.

Τα δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι τα στελέχη *Enterobacteriaceae* και *Pseudomonas* καθώς και άλλα Gram αρνητικά μη ζυμούντα τη λακτόζη δεν είναι ευαίσθητα στην κλαριθρομυκίνη.

Η κλαριθρομυκίνη αποδείχθηκε δραστική εναντίον των περισσότερων στελεχών των κάτωθι μικροοργανισμών *in vitro* και σε κλινικές λοιμώξεις, όπως περιγράφεται στις παραγράφους 4.1 & 4.2:

Αερόβιοι Gram-Θετικοί μικροοργανισμοί

Staphylococcus aureus (όχι ανθεκτικός στη μεθικιλίνη)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Listeria monocytogenes

Αερόβιοι Gram-Αρνητικοί μικροοργανισμοί

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Legionella pneumophila

Άλλοι Μικροοργανισμοί

Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia pneumoniae (TWAR)
Chlamydia trachomatis

Μυκοβακτηρίδια

Mycobacterium chelonae
Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium avium complex (MAC) που αποτελείται από:
-Mycobacterium avium
-Mycobacterium intracellulare
Mycobacterium leprae
Mycobacterium kansasii.

Η παραγωγή β-λακταμάσης δε φαίνεται να επηρεάζει τη δραστικότητα της κλαριθρομυκίνης.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Τα περισσότερα στελέχη σταφυλόκοκκου ανθεκτικού στη μεθικιλίνη και οξακιλλίνη είναι ανθεκτικά και στην κλαριθρομυκίνη.

Ελικοβακτηρίδιο

Helicobacter pylori.

Σε καλλιέργειες που έγιναν πριν από τη θεραπεία, απομονώθηκε H.pylori και οι MIC's της κλαριθρομυκίνης προσδιορίστηκαν πριν από τη θεραπεία σε 104 ασθενείς. Από αυτούς τέσσερις ασθενείς είχαν ανθεκτικά στελέχη, δύο ασθενείς είχαν ενδιάμεσης ευαισθησίας στελέχη και 98 ασθενείς είχαν ευαίσθητα στελέχη.

Τα ακόλουθα in vitro δεδομένα είναι διαθέσιμα, αλλά η κλινική τους σημασία είναι άγνωστη. Η κλαριθρομυκίνη δείχνει in vitro δραστικότητα εναντίον των περισσότερων στελεχών των ακόλουθων μικροοργανισμών. Εντούτοις, η ασφάλεια και δραστικότητα της κλαριθρομυκίνης στη θεραπεία των κλινικών λοιμώξεων που οφείλονται σε αυτούς τους μικροοργανισμούς, δεν έχει ακόμη αποδειχθεί με κατάλληλες και καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Αερόβιοι Gram-Θετικοί μικροοργανισμοί

Streptococcus agalactiae
Streptococci (Group C, F, G)
Viridans group streptococci

Αερόβιοι Gram-Αρνητικοί μικροοργανισμοί

Bordetella pertussis
Pasteurella multocida

Αναεροβικοί Gram-Θετικοί μικροοργανισμοί

Clostridium perfringens
Peptococcus niger
Propionibacterium acnes

Αναεροβικοί Gram-Αρνητικοί μικροοργανισμοί

Bacteroides melaninogenicus

Σπιροχαίτες

Borrelia burgdorferi
Treponema pallidum

Καμπυλοβακτηρίδια

Campylobacter jejuni

Ο κύριος μεταβολίτης της κλαριθρομυκίνης στον άνθρωπο και σε πιθήκους είναι ένας βακτηριοκτόνος δραστικός μεταβολίτης η 14(R)-OH-κλαριθρομυκίνη (14-OH-κλαριθρομυκίνη). Ο μεταβολίτης αυτός είναι εξίσου δραστικός ή 1-2 φορές λιγότερο δραστικός από τη μητρική ουσία για τους περισσότερους μικροοργανισμούς ενώ στον *H. influenzae* παρουσιάζει διπλάσια δραστικότητα. Η μητρική ουσία και ο 14-OH-μεταβολίτης ασκούν είτε αθροιστική είτε συνεργική δράση *in vitro* και *in vivo* στον *H. influenzae*, αναλόγως των βακτηριδιακών στελεχών.

Η κλαριθρομυκίνη αποδείχθηκε 2-10 φορές δραστικότερη της ερυθρομυκίνης σε πειραματικά μοντέλα λοίμωξης ζώων. Αποδείχθηκε για παράδειγμα, δραστικότερη της ερυθρομυκίνης σε συστηματική λοίμωξη ποντικού, σε υποδόριο απόστημα ποντικού και σε αναπνευστικές λοιμώξεις ποντικού οφειλόμενες σε *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* and *H. influenzae*. Αυτή η δραστικότητα ήταν περισσότερο εμφανής σε χοίρους guinea με λοίμωξη από *Legionella*. Μία ενδοπεριτοναϊκή δόση κλαριθρομυκίνης 1.6 mg/kg/ημέρα ήταν δραστικότερη από 50 mg/kg/ημέρα ερυθρομυκίνης.

Τεστ ευαισθησίας

Οι ποσοτικές μέθοδοι που προϋποθέτουν μετρήσεις της διαμέτρου της ζώνης αναστολής δίνουν την πιο ακριβή εκτίμηση της ευαισθησίας των βακτηριδίων σε αντιμικροβιακά παράγωγα. Συνιστάται μέθοδος με τη χρήση δίσκων εμποτισμένων με 15 mcg κλαριθρομυκίνης για τις δοκιμασίες ευαισθησίας.

Με τη μέθοδο αυτή ο χαρακτηρισμός του εργαστηρίου "ευαίσθητος, σημαίνει ότι ο παθογόνος μικροοργανισμός είναι πιθανό να ανταποκριθεί στη θεραπεία. Ο χαρακτηρισμός "ανθεκτικός" σημαίνει ότι δε θεωρείται πιθανό ο παθογόνος μικροοργανισμός να ανταποκριθεί στη θεραπεία. Ο χαρακτηρισμός "μετρίως ευαίσθητο" (ή ενδιάμεσος) σημαίνει ότι το θεραπευτικό αποτέλεσμα του φαρμάκου μπορεί να είναι αμφίβολο ή ότι ο μικροοργανισμός θα μπορούσε να είναι ευαίσθητος σε μεγαλύτερες δόσεις.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα αρχικά φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της κλαριθρομυκίνης έχουν διαπιστωθεί με τη χορήγηση δισκίων. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι το φάρμακο απορροφάται

γρήγορα από το πεπτικό και ότι η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα δισκίων των 50 mg είναι της τάξεως των 50%. Η λήψη τροφής επιβραδύνει ελαφρώς την απορρόφηση της κλαριθρομυκίνης και το σχηματισμό του δραστικού αντιμικροβιακού μεταβολίτη 14-OH κλαριθρομυκίνης, ενώ δεν επηρεάζει το μέγεθος της βιοδιαθεσιμότητάς τους.

In vitro: Μελέτες in vitro έδειξαν ότι η κλαριθρομυκίνη δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο κατά 70% περίπου σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις των 0,45 ως 4,5 mcg/ml. Η μείωση της δέσμευσης της στο 41% για συγκεντρώσεις των 45,0 mcg/ml μπορεί να ερμηνεύεται ως κορεσμός των σημείων δέσμευσης. Αλλά, το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε μόνο σε συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης κατά πολύ μεγαλύτερες από τα θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου.

In vivo: Τα αποτελέσματα μελετών σε ζώα έδειξαν ότι η στάθμη της κλαριθρομυκίνης σε όλους τους ιστούς εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος ήταν πολλαπλάσια της στάθμης του φαρμάκου στην κυκλοφορία. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις παρατηρήθηκαν κυρίως στο ήπαρ και στον πνεύμονα όπου η αναλογία ιστού προς πλάσμα (I/Π) έφθασε 10 ως 20.

Υγιείς εθελοντές: Η βιοδιαθεσιμότητα και η φαρμακοκινητική των παιδιατρικών εναιωρημάτων κλαριθρομυκίνης μελετήθηκαν σε ενήλικες και σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η μελέτη μιας δόσεως σε ενήλικες, έδειξε ότι η συνολική βιοδιαθεσιμότητα της παιδιατρικής μορφής είναι ισοδύναμη ή ελαφρώς μεγαλύτερη από εκείνη του δισκίου (η δόση εκάστου ήταν 250 mg). Η χορήγηση της παιδιατρικής μορφής, όπως και του δισκίου, συγχρόνως με την τροφή οδηγεί σε ελαφρά καθυστέρηση της απορρόφησης αλλά δεν επηρεάζει τη συνολική απορρόφηση της κλαριθρομυκίνης. Συγκριτικά η C_{max} , η AUC και η ημιπερίοδος ζωής του παιδιατρικού εναιωρήματος της κλαριθρομυκίνης (παρουσία τροφής) ήταν αντίστοιχα 0,95 mcg/ml, 6,5 mcg x h/ml και 3,7 ώρες, ενώ για το δισκίο (κατάσταση νήστεως) ήταν 1,10 mcg/ml, 6,3 mcg x h/ml και 3,3 ώρες αντίστοιχα.

Σε μελέτη πολλαπλών δόσεων σε ενήλικες, όπου χορηγήθηκαν 250 mg παιδιατρικού εναιωρήματος κλαριθρομυκίνης, κάθε 12 ώρες, η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε κατά την πέμπτη δόση. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι μετά την πέμπτη δόση του παιδιατρικού εναιωρήματος της κλαριθρομυκίνης ήταν: C_{max} 1,98 mcg/ml, AUC 11,5 mcg x h/ml και T_{max} 2,8 ώρες και η ημιπερίοδος ζωής 3,2 ώρες για την κλαριθρομυκίνη και για το μεταβολίτη 14-OH -clarithromycin 0,67, 5,33, 2,9 και 4,9 αντίστοιχα.

Οι υγιείς εθελοντές σε κατάσταση νήστεως παρουσιάζουν μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα στις 2 ώρες μετά τη λήψη. Με τη χορήγηση δισκίων των 250 mg ανά 12ωρο, οι μέγιστες στάθμες κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα, σε σταθεροποιημένη κατάσταση, επιτυγχάνονται μετά από 2 έως 3 ημέρες και είναι της τάξης του 1 mcg/ml. Με τη χορήγηση δισκίων των 500 mg ανά 12ωρο, οι μέγιστες αντίστοιχες συγκεντρώσεις είναι 2 έως 3 mcg/ml.

Η ημιπερίοδος ζωής της απομάκρυνσης της κλαριθρομυκίνης είναι της τάξεως των 3 έως 4 ωρών με το δισκίο των 250 mg χορηγούμενο ανά 12ωρο και των 5 έως 7 ωρών με δισκίο των 500 mg χορηγούμενο επίσης ανά 12ωρο. Ο κύριος μεταβολίτης της κλαριθρομυκίνης, η 14-OH-κλαριθρομυκίνη, παρουσιάζει σε σταθεροποιημένη κατάσταση μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα γύρω στο 0,6 mcg/ml και χρόνο υποδιπλασιασμού στις 5 έως 6 ώρες μετά από χορήγηση 250 mg ανά 12ωρο. Κατά τη χορήγηση 500 mg ανά 12ωρο, οι μέγιστες, σε σταθεροποιημένη κατάσταση, συγκεντρώσεις της 14-OH-κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα είναι ελαφρώς αυξημένες έως 1 mcg/ml και η ημιπερίοδος ζωής της είναι γύρω στις 7 ώρες. Και με τις δύο δόσεις αυτές, η κινητική συμπεριφορά του δραστικού μεταβολίτη σταθεροποιείται μετά από 2 έως 3 ημέρες χορήγησης.

Μετά από Per Os λήψη 250 mg κάθε 12 ώρες, το 20% της αρχικής δόσης απεκκρίνεται υπό αναλλοίωτη μορφή στα ούρα. Αντίστοιχα με δόσεις 500 mg ανά 12ωρο, η αναλλοίωτη κλαριθρομυκίνη απεκκρίνεται στα ούρα στο 30% της αρχικής δόσης. Η νεφρική κάθαρση της κλαριθρομυκίνης που ακολουθεί τη φυσιολογική σπειραματική διήθηση, είναι εν πολλοίς ανεξάρτητη από τη χορηγούμενη δόση. Η 14-ΟΗ-κλαριθρομυκίνη ανιχνεύεται στα ούρα σε ποσοστό των 10 έως 15% των χορηγούμενων δόσεων των 250 mg ή 500 mg ανά 12ωρο.

Ασθενείς: Η κλαριθρομυκίνη και ο 14-ΟΗ-μεταβολίτης της κατανέμονται ευρύτατα στους ιστούς και στα υγρά του οργανισμού. Περιορισμένα δεδομένα από μικρό αριθμό ασθενών έδειξαν ότι, μετά από per os χορήγηση, η κλαριθρομυκίνη δεν επιτυγχάνει σημαντικές συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (σε ασθενείς με φυσιολογικό αιματοεγκεφαλικό φραγμό οι συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης ήταν της τάξεως του 1 έως 2% των αντιστοιχών επιπέδων στο πλάσμα). Οι συγκεντρώσεις των ιστών είναι συνήθως πολλαπλάσιες από τις συγκεντρώσεις του ορού. Παραδείγματα αντιστοιχών συγκεντρώσεων σε ιστούς και στον ορό δίνονται παρακάτω:

ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ μετά 250 mg ανά 12ωρο		
Ιστός	Ιστός(mcg/g)	Ορός (mcg/ml)
Αμυγδαλή	1,6	0,8
Πνεύμονας	8,8	1,7

Στους παιδιατρικούς ασθενείς που είχαν ανάγκη αντιβιοτικής θεραπείας από το στόμα, η κλαριθρομυκίνη παρουσίασε καλή βιοδιαθεσιμότητα με φαρμακοκινητική συμπεριφορά που συμφωνούσε με τα προηγούμενα αποτελέσματα της χρήσης του ίδιου εναιωρήματος σε ενήλικες.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ταχεία και εκτεταμένη απορρόφηση του φαρμάκου στα παιδιά, η δε τροφή δεν έδειξε να επηρεάζει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα ή τη φαρμακοκινητική συμπεριφορά του φαρμάκου, με εξαίρεση μικρή μόνο καθυστέρηση στην έναρξη της απορρόφησης. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που καταγράφηκαν μετά την 9^η δόση την 5^η ημέρα της θεραπείας, ήταν οι εξής για το μητρικό φάρμακο: C_{max} 4.60 mcg/ml, AUC 15.7 mcg x h/ml και T_{max} 2.8 ώρες. Οι αντίστοιχες τιμές για το μεταβολίτη 14-ΟΗ-clarithromycin ήταν: 1.64 mcg/ml, 6.69 mcg x hr/ml και 2.7 ώρες αντίστοιχα. Ο χρόνος υποδιπλασιασμού προσδιορίστηκε στις 2.2 ώρες και 4.3 ώρες για τη μητρική ουσία και τον κύριο μεταβολίτη αντίστοιχα.

Σε άλλη δοκιμή, μελετήθηκε η διείσδυση της κλαριθρομυκίνης στο υγρό του μέσου ωτός σε παιδιά με μέση ωτίτιδα. Η μέση συγκέντρωση της κλαριθρομυκίνης και του 14-ΟΗ μεταβολίτη της ήταν 2.53 mcg/ml και 1.27 mcg/ml αντίστοιχα 2.5 ώρες μετά από την Πέμπτη δόση (με δοσολογία των 7.5 mg/kg/ημέρα). Οι συγκεντρώσεις της μητρικής ουσίας και του 14-ΟΗ μεταβολίτη της ήταν στο υγρό του μέσου ωτός διπλάσιες απ' αυτές στο πλάσμα.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε μια μελέτη συγκρίθηκε μια ομάδα υγιών εθελοντών με μια ομάδα ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια σε δόση των 250 mg 2 φορές την ημέρα επί 2 ημέρες και μία επιπλέον δόση την τρίτη ημέρα. Τα επίπεδα στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση και η γενική κάθαρση της κλαριθρομυκίνης δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Αντιθέτως, οι συγκεντρώσεις του 14-ΟΗ-μεταβολίτη σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα των ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία.

Η μείωση της 14-υδροξυλίωσης της μητρικής ουσίας αντισταθμίστηκε εν μέρει με αντίστοιχη αύξηση της νεφρικής κάθαρσης της τελευταίας, με αποτέλεσμα τα παρόμοια επίπεδα κλαριθρομυκίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση που παρατηρήθηκαν στους

ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι δε χρειάζεται τροποποίηση της δοσολογίας σε άτομα με μέτρια ή και βαρεία έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας εφόσον η νεφρική λειτουργία τους είναι φυσιολογική.

Νεφρική ανεπάρκεια: Πραγματοποιήθηκε επίσης μελέτη πολλαπλών δόσεων με δισκία κλαριθρομυκίνης των 500 mg, με σκοπό την αξιολόγηση και σύγκριση της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς του φαρμάκου σε άτομα με ακέραια νεφρική λειτουργία και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Τα επίπεδα πλάσματος, ο ημιπερίοδος ζωής, η C_{max} και η C_{min} καθώς και οι AUCs τόσο της κλαριθρομυκίνης όσο και του 14-OH-μεταβολίτου παρουσίασαν αύξηση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η κάθαρση και η αποβολή του καλίου από τα ούρα παρουσίασαν μείωση. Η διαφορά στις παραμέτρους αυτές ήταν ανάλογη με το βαθμό της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Όσο βαρύτερη ήταν η νεφρική ανεπάρκεια, τόσο μεγαλύτερη ήταν η διαφορά (ΒΛΕΠΕ 4.2 ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ).

Ηλικιωμένα άτομα: Έγινε επίσης μια μελέτη για αξιολόγηση και σύγκριση της ασφάλειας και της φαρμακοκινητικής της κλαριθρομυκίνης σε πολλαπλές δόσεις των 500 mg από το στόμα σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες έναντι νεαρών υγιών αρρένων ατόμων. Στην ομάδα των ηλικιωμένων, οι στάθμες πλάσματος ήταν ψηλότερες και η αποβολή βραδύτερη απ' ότι στην ομάδα των νεωτέρων ατόμων, τόσο για το μητρικό φάρμακο όσο και για τον 14-OH-μεταβολίτη. Δεν υπήρχε όμως διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όταν η νεφρική κάθαρση του φαρμάκου συσχετίστηκε με τις τιμές κάθαρσης κρεατινίνης. Από τα αποτελέσματα αυτά συμπεραίνεται ότι η χορήγηση της κλαριθρομυκίνης τροποποιείται μόνο σύμφωνα με τη νεφρική λειτουργία των ασθενών και όχι με την ηλικία τους καθ' εαυτή.

Φαρμακοκινητική σε ασθενείς με λοιμώξεις από *Mycobacterium avium*: Οι συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης και 14-OH-μεταβολίτη σε σταθεροποιημένη κατάσταση που παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση συνήθων δόσεων σε ασθενείς προσβεβλημένους από HIV (δισκία στους ενήλικες και εναιώρημα στα παιδιά) ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται σε υγιή άτομα. Στις υψηλότερες όμως δόσεις που μπορεί να απαιτηθούν για την αντιμετώπιση μυκοβακτηριδιακών λοιμώξεων, οι συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης ήταν πολύ μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται στις συνήθεις δόσεις.

Στα παιδιά με AIDS που πήραν κλαριθρομυκίνη σε δοσολογίες των 15 έως 30 mg/kg/ημέρα σε δύο δόσεις, οι σταθερές C_{max} κυμαίνονται μεταξύ 8 και 20 mcg/ml. Έχουν όμως παρατηρηθεί και τιμές C_{max} έως και 23 mcg/ml σε παιδιά με AIDS που έπαιρναν εναιώρημα κλαριθρομυκίνης στη δοσολογία των 30 mg/kg/ημέρα b.i.d. Σε αυτές τις υψηλές δοσολογίες, ο χρόνος υποδιπλασιασμού φάνηκε να επιμηκύνεται σε σύγκριση με αυτόν που έχει διαπιστωθεί στους υγιείς εθελοντές που πήραν κανονική δοσολογία. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και ο μακρύτερος χρόνος υποδιπλασιασμού που έχουν παρατηρηθεί με αυτές τις υψηλές δοσολογίες, είναι συμβατές με τη γνωστή μη γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά της κλαριθρομυκίνης.

Κλινική εμπειρία σε ασθενείς με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις: Μία προκαταρκτική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς (μερικοί από αυτούς ήταν HIV οροθετικοί) με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις έδειξε ότι η κλαριθρομυκίνη ήταν μία ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία όταν χορηγούνταν είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη ή διδεοξυϊνισίνη. Το παιδιατρικό εναιώρημα κλαριθρομυκίνης χορηγήθηκε με δόση 7,5 15 ή 30 mg/kg ανά ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις.

Παρατηρήθηκαν μερικές στατιστικώς σημαντικές επιδράσεις στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε με αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Εντούτοις, αυτές οι μεταβολές ήταν ήσσονος σημασίας και δεν αξιολογούνται ως κλινικά σημαντικές. Δόσεις κλαριθρομυκίνης έως και 30 mg/kg ανά ημέρα αποδείχθηκαν καλά ανεκτές.

Η κλαριθρομυκίνη ήταν αποτελεσματική στη θεραπεία των διάχυτων λοιμώξεων του *M. avium complex* σε παιδιατρικούς ασθενείς με AIDS, ενώ σε μερικούς ασθενείς αποδείχθηκε συνεχιζόμενη αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε χρονικό διάστημα πάνω από 1 έτος.

Κλινική εμπειρία σε ασθενείς με μη-μυκοβακτηριακές λοιμώξεις: Σε κλινικές μελέτες, δόση κλαριθρομυκίνης 7,5 mg/kg βάρους σε δύο διηρημένες δόσεις (bid) αποδείχθηκε ασφαλής και αποτελεσματική στη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών με λοιμώξεις για τις οποίες απαιτείται από του στόματος αντιβιοτική θεραπεία. Έχουν αξιολογηθεί πάνω από 1200 παιδιά, ηλικίας από 6 μηνών έως 12 ετών, με μέση ωτίτιδα, φαρυγγίτιδα, λοιμώξεις του δέρματος και λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Σε αυτές τις μελέτες, δόση κλαριθρομυκίνης 7,5 mg/kg βάρους σε δύο διηρημένες δόσεις (bid) έδειξε συγκρίσιμη κλινική και βακτηριολογική αποτελεσματικότητα σε παράγοντες αναφοράς που περιελάμβαναν πενικιλίνη V, αμοξυκιλλίνη, αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό, ερυθρομυκίνη αιθυλοσουλκινική, κεφακλόρη και κεφαδροξίλη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία, μεσοπρόθεσμα και χρόνια τοξικότητα: Οι τιμές LD₅₀ για οξεία χορήγηση από το στόμα εναιωρήματος κλαριθρομυκίνης χορηγούμενου σε επίμυς ηλικίας 3 ημερών ήταν 1290 mg/kg για τα αρρένα και 1230 mg/kg για τα θήλεα. Οι τιμές LD₅₀ σε αρουραίους 3 ημερών ήταν 1330 mg/kg για τα αρρένα και 1270 mg/kg για τα θήλεα ζώα. Σαν συγκριτικά στοιχεία η LD₅₀ της κλαριθρομυκίνης χορηγούμενης από το στόμα είναι γύρω στα 2700 mg/kg στους ενήλικες επίμυς και στα 3000 mg/kg στους ενήλικες αρουραίους. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με τα αντίστοιχα δεδομένα που αφορούν άλλα αντιβιοτικά πενικιλλινούχα, κεφαλοσπορίνες και μακρολίδια, όπου γενικά, η LD₅₀ είναι μικρότερη στα ζώα νεαρής ηλικίας συγκριτικά μ' αυτή στους ενήλικες.

Κατά τις πρώτες ημέρες μετά τη χορήγηση και στους επίμυς και στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μείωση ή στασιμότητα του σωματικού βάρους καθώς και ελάττωση του θηλασμού και της αυτόματης κινητικότητας. Η νεκροψία που πραγματοποιήθηκε στα πειραματόζωα που πέθαναν έδειξε σκουροκοκκινόχρους πνεύμονες στους επίμυς και στο 25% των αρουραίων. Στους αρουραίους που πήραν κλαριθρομυκίνη σε δόσεις των 2197 mg/kg και πάνω, παρατηρήθηκε σκουροκοκκινόχρα ουσία στα έντερα των ζώων που αποδόθηκε σε αιμορραγίες. Τα ζώα αυτά πέθαναν λόγω εξασθένησης που προκλήθηκε από τη μείωση του θηλασμού ή από την εντερική αιμορραγία.

Αρουραίοι 5 ημερών, πριν από τον απογαλακτισμό, πήραν για 2 εβδομάδες εναιώρημα κλαριθρομυκίνης σε δόσεις των 0, 15, 55 και 200 mg/kg/ημέρα. Σε σύγκριση με τα ζώα της ομάδας ελέγχου, τα ζώα που έλαβαν δόσεις των 200 mg/kg/ημέρα, παρουσίασαν στασιμότητα του σωματικού βάρους, ελάττωση της μέσης τιμής αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη και κατά μέσον όρο αύξηση του βάρους των νεφρών. Σ' αυτά τα ζώα παρατηρήθηκε επίσης διάσπαρτη κενοτοπιώδης εκφύλιση ελαφρού ή μέτριου βαθμού στο επιθήλιο των ενδοηπατικών χοληφόρων πόρων καθώς και μια αυξημένη επίπτωση νεφρικών βλαβών. Σ' αυτή τη μελέτη καθορίστηκε ως ατοξική η δοσολογία των 55 mg/kg/ημέρα.

Μια τοξικολογική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους νεαρής ηλικίας, στους οποίους

χορηγήθηκε εναιώρημα κλαριθρομυκίνης για 6 εβδομάδες και σε ημερήσιες δόσεις των 0, 15, 50 και 150 mg βάση/kg/ημέρα. Σ' αυτά τα ζώα, δεν υπήρξε κανένας θάνατος. Το μοναδικό κλινικό σύμπτωμα που παρατηρήθηκε ήταν μια αυξημένη σιελόρροια σε μερικά ζώα που πήραν την υψηλότερη δοσολογία, κατά τις δύο πρώτες ώρες μετά από τη χορήγηση και κατά τις τελευταίες 3 εβδομάδες θεραπείας. Σε σύγκριση με τα ζώα της ομάδος ελέγχου, οι αρουραίοι που πήραν δόσεις των 150 mg/kg είχαν μικρότερο μέσο σωματικό βάρος στις 3 πρώτες εβδομάδες, μια ελάττωση της μέσης τιμής της λευκωματίνης ορού καθώς και μία μέση αύξηση βάρους του ήπατος.

Δεν παρατηρήθηκαν μακροσκοπικές ή μικροσκοπικές ιστολογικές αλλοιώσεις που να σχετίζονται με τη θεραπεία. Η δοσολογία των 150 mg/kg/ημέρα άσκησε ελαφρά τοξικότητα στους αρουραίους και ως μη τοξική καθορίστηκε η δοσολογία των 50 mg/kg/ημέρα.

Η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε από το στόμα για 4 εβδομάδες σε σκυλιά νεαρής ηλικίας "Beagle" ηλικίας 3 εβδομάδων στις δόσεις των 0, 30, 100 και 300 mg/kg. Τα σκυλιά παρακολούθησαν επίσης για 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Δεν υπήρξε κανένας θάνατος ούτε αλλαγή στη γενική κατάσταση των ζώων. Η νεκροψία δεν έδειξε ανωμαλίες. Στα ζώα που έλαβαν δόσεις 300 mg/kg/ημέρα, παρατηρήθηκαν κατά την ιστολογική εξέταση αφ' ενός μεν στο οπτικό μικροσκόπιο λιπώδεις εναποθέσεις στα κεντρικά ηπατοκύτταρα των λοβίων καθώς και κυτταρική διήθηση των πυλαίων δομών. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, διαπιστώθηκε αύξηση στα ενδοηπατοκυτταρικά λιπώδη σταγονίδια. Για τα σκυλιά νεαρής ηλικίας "Beagles", οι τοξικές δόσεις θεωρήθηκαν ότι υπερβαίνουν τα 300 mg/kg και ως ατοξική η δοσολογία των 100 mg/kg.

Γονιμότητα, αναπαραγωγή και τερατογένεση: Μελέτες γονιμότητας και αναπαραγωγής έδειξαν ότι ημερήσιες δόσεις 150-160 mg/kg σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους δεν είχαν δυσμενείς επιδράσεις στο γενετήσιο κύκλο, τη γονιμότητα, τον τοκετό, τον αριθμό και τη βιωσιμότητα των απογόνων. Δύο μελέτες τερατογένεσης σε αρουραίους Wistar (με χορήγηση από το στόμα) και Sprague-Dawley (με χορήγηση από το στόμα και ενδοφλεβίως), μία μελέτη σε λευκά κουνέλια Νέας Ζηλανδίας και μια μελέτη σε κυνομολόγους πιθήκους έδειξαν ότι η κλαριθρομυκίνη δεν έχει τερατογενετική επίδραση. Μόνο σε μια συμπληρωματική μελέτη σε αρουραίους Sprague-Dawley με παρόμοιες δόσεις και ουσιαστικά όμοιες συνθήκες, παρατηρήθηκε μια πολύ μικρή, στατιστικώς μη σημαντική επίπτωση (περίπου 6%) καρδιαγγειακών ανωμαλιών. Θεωρήθηκε ότι οι ανωμαλίες αυτές οφείλονται σε ανεξάρτητη έκφραση γενετικών αλλαγών στην αποικία. Δύο μελέτες σε ποντικούς έδειξαν κυμαινόμενη επίπτωση λυκοστόματος (3-30%) μετά από δόσεις κατά 70 φορές υψηλότερες από τις ανώτατες συνήθεις θεραπευτικές δόσεις στον άνθρωπο (500 mg x 2). Οι ανωμαλίες αυτές δεν διαπιστώθηκαν όμως σε δόσεις κατά 35 φορές υψηλότερες από τις ανώτατες δόσεις που συνιστώνται στον άνθρωπο, γεγονός που σημαίνει ότι πρόκειται για τοξικότητα στη μητέρα και στο έμβρυο μάλλον παρά καθαυτή τερατογενετική επίδραση.

Έχει δειχθεί ότι στον πίθηκο, η κλαριθρομυκίνη μπορεί να προκαλέσει απώλεια του εμβρύου όταν χορηγείται από την 20ή ημέρα της κυήσεως, σε περίπου δεκαπλάσια δόση από την ανώτατη συνήθη θεραπευτική δόση που χορηγείται στον άνθρωπο. Το φαινόμενο αυτό αποδόθηκε στην τοξικότητα των πολύ υψηλών δόσεων του φαρμάκου στη μητέρα. Συμπληρωματική μελέτη σε εγκύους πιθήκους με δόσεις μεγαλύτερες κατά 2.5 έως 5 φορές από τη μέγιστη συνήθη ημερήσια κλινική δόση, δεν έδειξε συγκεκριμένο κίνδυνο για το έμβρυο.

Η δοκιμασία θανατηφόρου δυναμικού σε ποντικούς με 1000 mg/kg την ημέρα (περίπου 70 φορές τη μέγιστη ημερήσια δόση στον άνθρωπο) ήταν σαφώς αρνητική για μεταλλαξιογόνο δράση, και μια μελέτη Τμήματος 1 σε αρουραίους που έλαβαν μέχρι και 500 mg/kg την ημέρα (περίπου 35 φορές τη μέγιστη ημερήσια δόση στον άνθρωπο) επί

80 ημέρες, δεν έδειξε λειτουργική υπογονιμότητα στα αρσενικά ζώα που εκτέθηκαν στην παρατεταμένη αυτή χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων κλαριθρομυκίνης.

Μεταλλαξιγένεση: Μελέτες για αξιολόγηση του μεταλλαξιογόνου δυναμικού της κλαριθρομυκίνης πραγματοποιήθηκαν σε δοκιμασίες τόσο με μη ενεργοποιημένα όσο και με ενεργοποιημένα μιτοχόνδρια ήπατος επιμύων (Ames Test). Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δεν έδειξαν μεταλλαξιογόνο δυναμικό σε συγκεντρώσεις του φαρμάκου μέχρι το πολύ 25 mcg ανά τρυβλίο. Σε συγκέντρωση των 50 mcg, το φάρμακο ήταν τοξικό για όλα τα στελέχη που δοκιμάστηκαν.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής μετά την ανασύσταση σύμφωνα με τις οδηγίες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1 Β). Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CLARITHROMYCIN**, μορφή **Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα 250mg/5ML**, ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Τα 5 ml εναιωρήματος περιέχουν 250 mg Clarithromycin.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η κλαριθρομυκίνη ενδείκνυται στη θεραπεία λοιμώξεων προκαλούμενων από ευαίσθητους σε αυτή μικροοργανισμούς, όπως:

- λοιμώξεις του κατωτέρου αναπνευστικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης:
 - της βρογχίτιδας και
 - της πνευμονίας από την κοινότητα. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της πνευμονίας από τη κοινότητα.
- λοιμώξεις του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης της ρινοκολπίτιδας και της φαρυγγοαμυγδαλίτιδας. Ειδικά, στην στρεπτοκοκκική φαρυγγοαμυγδαλίτιδα πρέπει να χρησιμοποιείται ως εναλλακτική θεραπεία, σε ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να χορηγηθεί η θεραπεία πρώτης εκλογής, που είναι η πενικιλίνη. Στο ρευματικό πυρετό, η κλαριθρομυκίνη είναι γενικά αποτελεσματική στην εκρίζωση των στρεπτόκοκκων του στοματοφάρυγγα. Ωστόσο, επί του παρόντος υπάρχουν περιορισμένα μόνο δεδομένα που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά της στην προφύλαξη από ρευματικό πυρετό.
- οξεία μέση πυώδης ωτίτιδα
- λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. μολυσματικό κηρίο, θυλακίτιδα, αποστήματα, κυτταρίτιδα)
- συμπληρωματική θεραπεία (σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά φάρμακα) για τη θεραπεία γενικευμένων ή εντοπισμένων λοιμώξεων οφειλόμενων σε άτυπα μυκοβακτηρίδια (π.χ. *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* και *Mycobacterium kansasii*)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δοσολογία στα παιδιά είναι 15 mg/kg ημερησίως σε δύο δόσεις, με μέγιστη δόση 500 mg την ημέρα σ'όλες τις λοιμώξεις εκτός από τις μυκοβακτηριδιακές. Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 5 έως 10 ημέρες ανάλογα με το παθογόνο που ενέχεται και τη σοβαρότητα της λοίμωξης. Η θεραπεία στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας πρέπει να διαρκεί

τουλάχιστον 10 ημέρες. Το εναιώρημα μπορεί να λαμβάνεται πριν ή μετά τα γεύματα ή μαζί με γάλα.

Ενδεικτικές συνήθειες δόσεις ανά kg βάρους σώματος για παιδιά άνω των 6 μηνών:

<u>Σωματικό βάρος</u>	<u>Δόση *</u>	<u>Αριθμός δόσεων</u>
16 kg	2,5 ml (125 mg)	2
20 kg	3 ml (150 mg)	2
30 kg	4 ml (200 mg)	2
40 kg	5 ml (250 mg)	2

* Δοσιμετρική σύριγγα των 10 ml με διαβαθμίσεις σε ml και kg.

Δοσολογία σε παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια

Σε παιδιά με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/λεπτό, η δοσολογία του εναιωρήματος κλαριθρομυκίνης 250 mg/5ml μειώνεται κατά το ήμισυ με μέγιστη δόση μέχρι 250 mg ημερησίως ή 250 mg δύο φορές ημερησίως σε πιο σοβαρές λοιμώξεις. Σε αυτούς τους ασθενείς η θεραπεία δεν πρέπει να παρατείνεται πέραν των 14 ημερών.

Δοσολογία σε παιδιά με μυκοβακτηριακές λοιμώξεις

Στα παιδιά με γενικευμένη ή εντοπισμένη λοίμωξη από μυκοβακτηρίδιο (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. Fortuitum*, *M. kansasii*) συνιστάται δοσολογία των 15 έως 30 mg/kg ημερησίως, σε δύο δόσεις.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία με κλαριθρομυκίνη συνεχίζεται όσο διαρκεί το κλινικό όφελος. Η κλαριθρομυκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντιμυκοβακτηριακά φάρμακα.

Ενδεικτικές δοσολογίες ανά kg βάρους σώματος σε παιδιά με AIDS άνω των 20 μηνών:

<u>Σωματικό βάρος</u>	<u>Δόση*</u>	<u>Αριθμός δόσεων</u>
10 kg	1,5-3 ml (75-150 mg)	2
15 kg	2-4 ml (100-200 mg)	2
20 kg	3-6 ml (150-300 mg)	2
30 kg	4-8 ml (200-400 mg)	2
40 kg	5-10 ml (250-500 mg)	2

* Δοσιμετρική σύριγγα των 10 ml με διαβαθμίσεις σε ml και kg.

4.3 Αντενδείξεις

Το παιδιατρικό εναιώρημα κλαριθρομυκίνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στα μακρολιδικά αντιβιοτικά.

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με φάρμακα που περιέχουν αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη, τερφεναδίνη και εργοταμίνη ή διυδροεργοταμίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Όπως με άλλα αντιβιοτικά, η μακροχρόνια χρήση ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα αποικισμό με αυξημένο αριθμό μη ευαίσθητων βακτηρίων και μυκήτων. Εάν προκύψουν σοβαρές λοιμώξεις θα πρέπει να γίνεται η κατάλληλη θεραπεία.

Η θεραπεία με αντιμικροβιακούς παράγοντες μεταβάλλει τη φυσιολογική εντερική χλωρίδα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη ανάπτυξη του *C. difficile*. Διάρροια σχετιζόμενη με το *Clostridium difficile* (CDAD) έχει αναφερθεί με τη χρήση όλων σχεδόν των αντιμικροβιακών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της κλαριθρομυκίνης και μπορεί να ποικίλλει σε σοβαρότητα, από μέτρια διάρροια έως θανατηφόρα κολίτιδα.

Σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια μετά από τη χρήση αντιβιοτικών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το *Clostridium difficile* (CDAD). Είναι απαραίτητο το λεπτομερές ιατρικό ιστορικό αφού CDAD έχει αναφερθεί ακόμη και μετά από χρονικό διάστημα άνω των δύο μηνών από την χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της κλαριθρομυκίνης σε παιδιά κάτω των 6 μηνών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η ασφάλεια της κλαριθρομυκίνης σε παιδιά με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις κάτω των 20 μηνών δεν έχει μελετηθεί.

Προφυλάξεις

Έχει αναφερθεί επιδείνωση των συμπτωμάτων της myasthenia gravis σε ασθενείς που λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη.

Η κλαριθρομυκίνη απεκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ. Συνεπώς χρειάζεται προσοχή όταν το φάρμακο χορηγείται σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Προσοχή χρειάζεται επίσης όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια έως βαριά νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με υποκαλιαιμία (επιμήκυνση του διαστήματος QT).

Κολχικίνη

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία για τοξικότητα της κολχικίνης όταν συγχρηγείται με κλαριθρομυκίνη ειδικά στους ηλικιωμένους, μερικές εκ των οποίων εμφανίστηκαν σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε τέτοιους ασθενείς έχουν αναφερθεί και θάνατοι (βλ. παράγραφο 4.5).

Προσοχή χρειάζεται επίσης στην ενδεχόμενη διασταυρούμενη αντίσταση μεταξύ κλαριθρομυκίνης και άλλων μακρολιδικών φαρμάκων καθώς και λινκομυκίνης και κλινδαμυκίνης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντιαρρυθμικά

Έχουν αναφερθεί (μετά την κυκλοφορία) περιστατικά Torsades de Pointes κατά την ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και κινιδίνης ή δισοπυραμίδης. Θα πρέπει να ελέγχεται το ηλεκτροκαρδιογράφημα για παράταση του διαστήματος QT κατά τη συγχρηγηση της κλαριθρομυκίνης με τα φάρμακα αυτά. Τα επίπεδα των φαρμάκων αυτών στον ορό πρέπει να ελέγχονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαριθρομυκίνη.

Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με το CYP3A

Η συγχρηγηση της κλαριθρομυκίνης, γνωστού αναστολέα του CYP3A, και ενός φαρμάκου που μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP3A ενδέχεται να συνοδεύεται από αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου που μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει αμφοτέρως τις θεραπευτικές δράσεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες του συγχρηγούμενου φαρμάκου.

Η κλαριθρομυκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με άλλα φάρμακα που είναι γνωστά ως υπόστρωμα του ενζύμου CYP3A, ειδικά εάν το υπόστρωμα έχει περιορισμένη όριο ασφάλειας (π.χ. καρβαμαζεπίνη) και /ή το υπόστρωμα μεταβολίζεται εκτενώς από το ένζυμο αυτό.

Πρέπει να προσαρμόζεται η δοσολογία και, όταν είναι εφικτό, πρέπει να ελέγχονται στενά οι συγκεντρώσεις στον ορό των φαρμάκων που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP3A σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κλαριθρομυκίνη.

Τα ακόλουθα φάρμακα ή κατηγορίες φαρμάκων είναι γνωστά ή ύποπτα μεταβολισμού από το ίδιο ισoenζυμο CYP3A: αλπραζολάμη, αστεμιζόλη, καρβαμαζεπίνη, σιλοσταζόλη, σιζαπρίδη, κυκλοσπορίνη, δισοπυραμίδη, παράγωγα εργοταμίνης, μεθυλπρεδνιζολόνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, μιδαζολάμη, ομεπραζόλη, από του στόματος αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη), πιμοζιδη, κινιδίνη, ριφαμπουτίνη, σιλδεναφίλη, τακρόλιμους, τερφεναδίνη, τριαζολάμη και βινβλαστίνη. Φάρμακα που αλληλεπιδρούν με παρόμοιους μηχανισμούς μέσω άλλων ισoenζύμων του κυτοχρώματος P450 περιλαμβάνουν τη φαινοτοΐνη, θεοφυλλίνη και βαλπροάτη.

Θεοφυλλίνη, καρβαμαζεπίνη

Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών δείχνουν ότι υπήρξε μικρή αλλά στατιστικώς σημαντική ($p \leq 0,05$) αύξηση των επιπέδων θεοφυλλίνης και καρβαμαζεπίνης στην κυκλοφορία κατά τη σύγχρονη χορήγησή τους με την κλαριθρομυκίνη.

Αναστολείς της HMG-CoA Ρεδοκτάσης

Όπως με όλα τα μακρολίδια, έχει αναφερθεί ότι η κλαριθρομυκίνη αυξάνει τις συγκεντρώσεις των αναστολέων της HMG-CoA ρεδοκτάσης (π.χ. λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη). Σπάνιες αναφορές ραβδομύωσης έχουν γίνει για ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα τα φάρμακα αυτά.

Ομεπραζόλη

Κλαριθρομυκίνη (500 mg κάθε 8 ώρες) χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ομεπραζόλη (40 mg ημερησίως) σε υγιή άτομα. Οι συγκεντρώσεις της ομεπραζόλης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν (C_{max} , AUC_{0-24} , και $t_{1/2}$ αυξήθηκαν κατά 30%, 89% και 34% αντίστοιχα) με ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης. Η μέση τιμή 24ώρου για το γαστρικό pH ήταν 5,2 όταν η ομεπραζόλη χορηγήθηκε μόνη της και 5,7 όταν η ομεπραζόλη συγχορηγήθηκε με κλαριθρομυκίνη.

Από στόματος αντιπηκτικά

Αυθόρμητες αναφορές κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία δείχνουν ότι ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και από στόματος αντιπηκτικών μπορεί να ενισχύσει τα αποτελέσματα των από στόματος αντιπηκτικών. Οι χρόνοι προθρομβίνης θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά όταν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα κλαριθρομυκίνη και από στόματος αντιπηκτικά.

Sildenafil, tadalafil, and vardenafil

Έκαστος εκ των ανωτέρω αναστολέων φωσφοδιεστεράσης μεταβολίζεται τουλάχιστον μερικώς από το CYP3A και το CYP2C9 και μπορεί να αναστέλλεται από τη ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης. Η συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης με sildenafil, tadalafil ή vardenafil είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στον αναστολέα φωσφοδιεστεράσης. Πρέπει να γίνεται μείωση της δοσολογίας των sildenafil, tadalafil και vardenafil όταν τα φάρμακα αυτά συγχορηγούνται με κλαριθρομυκίνη.

Tolterodine

Η κύρια οδός μεταβολισμού του tolterodine είναι μέσω του ισόμορφου 2D6 του κυτοχρώματος P450 (CYP2D6). Ωστόσο, σε ένα υποσύνολο πληθυσμού που στερείται του CYP2D6, η ταυτοποιημένη οδός του μεταβολισμού είναι μέσω του CYP3A. Στο υποσύνολο του πληθυσμού αυτού, η αναστολή του CYP3A έχει ως αποτέλεσμα σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις του tolterodine στον ορό. Μπορεί να είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης της tolterodine επί παρουσίας των αναστολέων CYP3A όπως η κλαριθρομυκίνη στον πληθυσμό που μεταβολίζει πτωχά το CYP2D6.

Triazolobenzodiazepines (e.g., alprazolam, midazolam, triazolam)

Όταν η μιδαζολάμη συγχωρηγήθηκε με δισκία κλαριθρομυκίνης (500 mg δύο φορές ημερησίως), η AUC της μιδαζολάμης αυξήθηκε 2,7 φορές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της μιδαζολάμης και 7 φορές μετά από στόματος χορήγηση. Η ταυτόχρονη χορήγηση της από στόματος μιδαζολάμης και της κλαριθρομυκίνης πρέπει να αποφεύγεται. Εάν συγχωρηγούνται ενδοφλέβια μιδαζολάμη και κλαριθρομυκίνη, ο ασθενής πρέπει να ελέγχεται στενά με σκοπό τη ρύθμιση της δόσης.

Οι ίδιες προφυλάξεις πρέπει επίσης να εφαρμόζονται σε άλλες βενζοδιαζεπίνες που μεταβολίζονται από το CYP3A, συμπεριλαμβανομένων της τριαζολάμης και της αλπραζολάμης. Για τις βενζοδιαζεπίνες που δεν εξαρτώνται από το CYP3A για την αποβολή τους (temazepam, nitrazepam, lorazepam) δεν είναι πιθανή μία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.

Μετά την κυκλοφορία υπήρξαν αναφορές φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων και δράσεων από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (π.χ. υπνηλία και σύγχυση) με ταυτόχρονη χρήση κλαριθρομυκίνης και τριαζολάμης. Συνιστάται έλεγχος του ασθενούς για αυξημένες φαρμακολογικές δράσεις από το ΚΝΣ.

Η χρήση των ακόλουθων φαρμάκων αντενδείκνυται αυστηρά λόγω της πιθανότητας για σοβαρές αλληλεπιδράσεις:

Σιζαπρίδη

Η σιζαπρίδη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το ένζυμο CYP 3A4. Επειδή οι αζόλες και τα μακρολίδια, όπως η κλαριθρομυκίνη, αναστέλλουν το ένζυμο αυτό, η σύγχρονη χορήγηση της σιζαπρίδης με τις ουσίες αυτές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή και Torsades de Pointes). Δια τούτο να μη συγχωρηγείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά. Έχουν παρατηρηθεί παρόμοιες εκδηλώσεις σε ασθενείς που έπαιρναν συγχρόνως κλαριθρομυκίνη και πιμοζίδη (βλ. παράγραφο 4.3).

Τερφεναδίνη

Έχει αναφερθεί ότι τα μακρολίδια τροποποιούν το μεταβολισμό της τερφεναδίνης με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων τερφεναδίνης, η οποία έχει περιστασιακά συσχετισθεί με καρδιακές αρρυθμίες όπως επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή και Torsades de Pointes (βλ. παράγραφο 4.3). Μια μελέτη σε 14 υγιείς εθελοντές στους οποίους η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε παράλληλα με την τερφεναδίνη έδειξε αύξηση των όξινων μεταβολιτών της τερφεναδίνης στο διπλάσιο ή το τριπλάσιο στον ορό και επιμήκυνση του διαστήματος QT, χωρίς όμως να παρατηρηθούν κλινικώς ανιχνεύσιμες επιδράσεις. (βλ. παράγραφο 4.3). Παρόμοια επίδραση έχει παρατηρηθεί κατά τη χορήγηση αστεμιζόλης σε συνδυασμό με άλλα μακρολίδια.

Εργοταμίνη/διυδροεργοταμίνη

Αναφορές μετά την κυκλοφορία έχουν δείξει ότι η συγχωρηγή της κλαριθρομυκίνης με

την εργοταμίνη ή τη διϋδροεργοταμίνη συνοδεύτηκε με οξεία τοξικότητα από ερυσιβώδη όλυρα που χαρακτηρίζεται από αγγειόσπασμο και ισχαιμία των άκρων και άλλων ιστών συμπεριλαμβανομένου του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης και των φαρμάκων αυτών (βλ. παράγραφο 4.3).

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην κλαριθρομυκίνη

Τα ακόλουθα φάρμακα είναι γνωστά ή ύποπτα ότι επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα. Μπορεί να απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας ή εναλλακτική θεραπεία.

Efavirenz, nevirapine, rifampicin, rifabutin και rifapentine:

Ισχυροί επαγωγείς του συστήματος μεταβολισμού μέσω του P450 όπως τα efavirenz, nevirapine, rifampicin, rifabutin, και rifapentine μπορεί να επιταχύνουν το μεταβολισμό της κλαριθρομυκίνης και, ως εκ τούτου, να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της στο πλάσμα ενώ αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της 14-OH κλαριθρομυκίνης, ενός μεταβολίτη που επίσης είναι δραστικός έναντι των μικροβίων. Εφόσον οι αντιμικροβιακές δράσεις της κλαριθρομυκίνης και της 14-OH κλαριθρομυκίνης είναι διαφορετικές για διαφορετικά μικρόβια, το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα μπορεί να επηρεαστεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης και των ενζυμικών επαγωγέων.

Fluconazole

Ταυτόχρονη χορήγηση fluconazole 200 mg ημερησίως και κλαριθρομυκίνης 500 mg δύο φορές ημερησίως σε 21 υγιείς εθελοντές οδήγησε σε αυξήσεις της C_{min} και της AUC στη μέση σταθερή κατάσταση της τάξης του 33% και 18% αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις του ενεργού μεταβολίτη 14-OH-κλαριθρομυκίνη σε σταθερή κατάσταση δεν επηρεάστηκαν σημαντικά την ταυτόχρονη χορήγηση της fluconazole. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας της κλαριθρομυκίνης.

Διγοξίνη

Η διγοξίνη θεωρείται ένα υπόστρωμα για τον μεταφορέα εκροής P-glycoprotein (Pgp). Η κλαριθρομυκίνη είναι γνωστό ότι αναστέλλει την Pgp. Όταν η κλαριθρομυκίνη και η διγοξίνη χορηγούνται μαζί, η αναστολή της Pgp από την κλαριθρομυκίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στη διγοξίνη. Αυξημένα επίπεδα διγοξίνης στον ορό σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κλαριθρομυκίνη και διγοξίνη έχουν επίσης αναφερθεί σε μελέτες μετά τη κυκλοφορία. Κάποιοι ασθενείς εμφάνισαν κλινικά σημεία συμβατά με τοξικότητα από διγοξίνη, συμπεριλαμβανομένης δυνητικά θανατηφόρας αρρυθμίας. Οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στον ορό θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά όταν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα διγοξίνη και κλαριθρομυκίνη.

Κολχικίνη

Η κολχικίνη είναι ένα υπόστρωμα για το CYP3A και για το μεταφορέα της εκροής, P-γλυκοπρωτεΐνη (Pgp). Η κλαριθρομυκίνη καθώς και τα άλλα μακρολίδια είναι γνωστά για την αναστολή της CYP3A και Pgp. Όταν η κλαριθρομυκίνη και η κολχικίνη χορηγούνται ταυτόχρονα, η αναστολή της Pgp και/ή της CYP3A από την κλαριθρομυκίνη είναι πιθανό να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στην κολχικίνη. Συνιστάται οι ασθενείς να παρακολουθούνται για κλινικά συμπτώματα λόγω της τοξικότητας της κολχικίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλληλεπιδράσεις με Αντιρετροϊκά φάρμακα

Η ταυτόχρονη χορήγηση από το στόμα δισκίων κλαριθρομυκίνης και ζιδοβουδίνης σε ενήλικους ασθενείς προσβεβλημένους από τον ιό HIV, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων της ζιδοβουδίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Επειδή η κλαριθρομυκίνη φαίνεται να παρεμποδίζει την απορρόφηση της ζιδοβουδίνης όταν αυτή

λαμβάνεται ταυτόχρονα από το στόμα, η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να αποφευχθεί σε μεγάλο βαθμό αν η κλαριθρομυκίνη και η ζιδοβουδίνη λαμβάνονται σε διαφορετικές ώρες. Η αλληλεπίδραση αυτή δε φαίνεται να εκδηλώνεται σε παιδιατρικούς ασθενείς προσβεβλημένους από HIV που παίρνουν εναιώρημα κλαριθρομυκίνης μαζί με ζιδοβουδίνη ή dideoxyinosine.

Ριτοναβίρη

Μία φαρμακοκινητική μελέτη έδειξε ότι η σύγχρονη χορήγηση 200 mg ριτοναβίρης κάθε 8 ώρες και 500 mg κλαριθρομυκίνης κάθε 12 ώρες από του στόματος, είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική μείωση του μεταβολισμού της κλαριθρομυκίνης. Η C_{max} της κλαριθρομυκίνης αυξήθηκε κατά 31%, η C_{min} κατά 182% και η AUC κατά 77% κατά τη σύγχρονη χορήγηση με ριτοναβίρη. Παρατηρήθηκε πλήρης αναστολή της βιοσύνθεσης της 14-R-OH κλαριθρομυκίνης. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας λόγω του μεγάλου θεραπευτικού δείκτη της κλαριθρομυκίνης. Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας προτείνονται τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα: Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 60 ml/min η δόση μειώνεται κατά το ήμισυ. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30 ml/min η δόση μειώνεται κατά το 75%. Δόσεις κλαριθρομυκίνης μεγαλύτερες από 1g την ημέρα δεν πρέπει να χορηγούνται συγχρόνως με ριτοναβίρη.

Αμφίδρομες Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις

Atazanavir

Αμφότερα τα φάρμακα, η κλαριθρομυκίνη και το atazanavir είναι υποστρώματα και αναστολείς του CYP3A και υπάρχει απόδειξη μίας αμφίδρομης φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης. Η συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης (500 mg δύο φορές ημερησίως με atazanavir (400 mg μία φορά ημερησίως) είχαν ως αποτέλεσμα μία αύξηση 2 φορές της έκθεσης στη κλαριθρομυκίνη και μια μείωση κατά 70% στην έκθεση στην 14-OH-κλαριθρομυκίνη, με μία αύξηση 28% της AUC του atazanavir. Λόγω του μεγάλου θεραπευτικού εύρους της κλαριθρομυκίνης, δεν κρίνεται απαραίτητη η μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με ομαλή νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 60 mL/min), η δόση της κλαριθρομυκίνης πρέπει να ελαττώνεται κατά 50%. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min, η δόση κλαριθρομυκίνης πρέπει να ελαττώνεται κατά 75% χρησιμοποιώντας μία κατάλληλη μορφή της κλαριθρομυκίνης. Δόσεις κλαριθρομυκίνης μεγαλύτερες των 1000 mg ημερησίως δεν πρέπει να συγχορηγούνται με αναστολείς πρωτεάσης.

Itraconazole

Αμφότερα τα φάρμακα, η κλαριθρομυκίνη και η itraconazole είναι υποστρώματα και αναστολείς του CYP3A, γεγονός που οδηγεί σε μία αμφίδρομη φαρμακευτική αλληλεπίδραση. Η κλαριθρομυκίνη ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα της itraconazole στο πλάσμα ενώ η itraconazole μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα itraconazole και κλαριθρομυκίνη πρέπει να ελέγχονται στενά για σημεία και συμπτώματα αυξημένης ή παρατεταμένης φαρμακολογικής δράσης.

Saquinavir

Αμφότερα τα φάρμακα, η κλαριθρομυκίνη και το saquinavir είναι υποστρώματα και αναστολείς του CYP3A και υπάρχει απόδειξη μίας αμφίδρομης φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης. Ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης (500 mg δύο φορές ημερησίως) και saquinavir (μαλακά καψάκια ζελατίνης 1200 mg τρεις φορές ημερησίως) σε 12 υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα τιμές AUC και C_{max} του saquinavir σε σταθερή κατάσταση

177% και 187% υψηλότερες αυτών που παρατηρήθηκαν όταν το saquinavir χορηγήθηκε μόνο του. Οι τιμές AUC και C_{max} της κλαριθρομυκίνης ήταν περίπου 40% υψηλότερες εκείνων που παρατηρήθηκαν όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε μόνη της. Δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας όταν τα δύο φάρμακα συγχωρηγούνται για περιορισμένο χρονικό διάστημα στις δόσεις που έχουν μελετηθεί. Παρατηρήσεις από μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης όπου χρησιμοποιήθηκε το μαλακό καψάκιο ζελατίνης μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές των δράσεων που παρατηρήθηκαν με τη χρήση του σκληρού καψακίου ζελατίνης saquinavir. Παρατηρήσεις από μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που έγιναν με saquinavir μόνο του μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές των δράσεων που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία saquinavir/ritonavir. Όταν το saquinavir συγχωρηγείται με ritonavir, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ενδεχόμενες δράσεις του ritonavir στην κλαριθρομυκίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Προκειμένου να χορηγηθεί παιδιατρικό εναιώρημα κλαριθρομυκίνης σε ασθενείς μετεφηβικής ηλικίας, ο γιατρός πρέπει να σταθμίζει προσεκτικά τα πλεονεκτήματα έναντι των κινδύνων σε περίπτωση υπόνοιας κύησης ή βεβαιωμένης κύησης. Η ασφάλεια της κλαριθρομυκίνης κατά την κύηση και το θηλασμό δεν έχει επιβεβαιωθεί. Η κλαριθρομυκίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο πίνακας 1 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν κλαριθρομυκίνη σε κλινικές μελέτες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται κατά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα (συχνές $\geq 1/100$, $< 1/10$).

Πίνακας 1

Ανεπιθύμητες Ενέργειες σε Κλινικές Μελέτες

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	κεφαλαλγία αλλοίωση γεύσης
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	διάρροια ναυτία κοιλιακό άλγος δυσπεψία έμετος
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	ηπατικά ένζυμα αυξημένα

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Η κλαριθρομυκίνη κυκλοφορεί σε πολλές διαφορετικές μορφές / περιεκτικότητες. Ο Πίνακας 2 αποτελεί μία σύνοψη όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των μορφών / περιεκτικότητων άμεσης αποδέσμευσης της κλαριθρομυκίνης συμπεριλαμβανομένου του παιδιατρικού εναιωρήματος. Λόγω του ότι οι αντιδράσεις αυτές αναφέρονται εθελοντικά από ένα πληθυσμό αμφιβόλου μεγέθους, δεν είναι πάντοτε εφικτό να υπολογιστεί ορθά η

συχνότητα τους ή να ορισθεί η σχέση αίτιου - αιτιατού στην έκθεση στο φάρμακο. Η έκθεση των ασθενών υπολογίζεται μεγαλύτερη από 1 δισεκατομμύριο ημέρες θεραπείας ασθενών στη κλαριθρομυκίνη.

Πίνακας 2
Ανεπιθύμητες Ενέργειες - Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Καντιντίαση του στόματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτική αντίδραση Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Ψυχωσική διαταραχή Ψευδαίσθηση Αποπροσανατολισμός Συγχυτική κατάσταση Αποπροσωποποίηση Κατάθλιψη Άγχος Αϋπνία Περίεργα όνειρα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Σπασμοί Ζάλη Αγευσία Ανοσμία Δυσγευσία Παροσμία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Κώφωση Ίλιγγος Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές ¹	Torsades de Pointes Παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα Κοιλιακή ταχυκαρδία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Οξεία παγκρεατίτιδα Γλωσσίτιδα Στοματίτιδα Αποχρωματισμός της γλώσσας Αποχρωματισμός των οδόντων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων ²	Ηπατική ανεπάρκεια Ηπατίτιδα Ηπατική χολόσταση Ίκτερος χολοστατικός Ίκτερος ηπατοκυτταρικός

	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σύνδρομο Stevens-Johnson Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Κνίδωση Εξάνθημα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρίτιδα διάμεση
Παρακλινικές εξετάσεις	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Ηπατικά ένζυμα αυξημένα
¹ Όπως με άλλα μακρολίδια, επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία και Torsades de Pointes έχουν αναφερθεί σπάνια με κλαριθρομυκίνη ² Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί ηπατική ανεπάρκεια με θανατηφόρα έκβαση που γενικά έχει συνδεθεί με σοβαρά υποκείμενα νοσήματα και / ή συγχρηγούμενα φάρμακα	

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία για τοξικότητα της κολχικίνης με ταυτόχρονη χρήση κλαριθρομυκίνης και κολχικίνης, ειδικά στους ηλικιωμένους, μερικές εκ των οποίων εμφανίστηκαν σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε τέτοιους ασθενείς έχουν αναφερθεί και θάνατοι (βλ. 4.4 & 4.5).

Δυσμενείς ενέργειες σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά

Στους ασθενείς με καταστολή του ανοσοποιητικού από AIDS ή άλλα αίτια, στους οποίους η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε σε μεγάλες δόσεις και για μεγάλα χρονικά διαστήματα για λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια, η διάκριση μεταξύ ανεπιθύμητων ενεργειών που θα μπορούσαν να αποδοθούν στην κλαριθρομυκίνη ή στα υποκείμενα συμπτώματα από τη νόσο HIV ή από άλλα παρεμβαλλόμενα νοσήματα, υπήρξε πολλές φορές δύσκολη.

Περιορισμένος αριθμός παιδιών με AIDS έχει νοσηλευθεί για μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις, με το παιδιατρικό εναιώρημα κλαριθρομυκίνης. Εξαιρουμένων αυτών των συμπτωμάτων που οφείλονταν στην ίδια την κατάσταση των παιδιών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πιο συχνά ήταν: εμβοές, απώλεια της ακοής, έμετοι, ναυτία, κοιλιακά άλγη, πορφυρικό εξάνθημα, παγκρεατίτις και αυξημένη τιμή αμυλάσης. Η αξιολόγηση των εργαστηριακών παραμέτρων σε αυτούς τους ασθενείς, πραγματοποιήθηκε αποκλείοντας τις ακραίες παθολογικές τιμές (δηλαδή τις πολύ υψηλές ή τις πολύ χαμηλές τιμές) για τη συγκεκριμένη παράμετρο. Με βάση τα κριτήρια αυτά, ένα παιδί με AIDS που ελάμβανε <15 mg/kg την ημέρα κλαριθρομυκίνης, παρουσίασε σημαντική αύξηση της χολερυθρίνης. Στους ασθενείς που ελάμβαναν 15 έως <25 mg/kg την ημέρα κλαριθρομυκίνης, αναφέρθηκε μια περίπτωση σοβαρής αύξησης SGPT και αύξησης BUN και σημαντικής μείωσης αιμοπεταλίων. Δεν αναφέρθηκαν καμία από τις προηγούμενες εργαστηριακές διαταραχές στους ασθενείς που ελάμβαναν τη μέγιστη δόση των ≥ 25 mg/kg την ημέρα.

4.9 Υπερδοσολογία

Από τις αναφορές που υπάρχουν προκύπτει ότι μετά τη λήψη μεγάλης ποσότητας κλαριθρομυκίνης πρέπει να αναμένονται γαστρεντερικά συμπτώματα. Ένας ασθενής ο οποίος είχε ιστορικό διπολικής διαταραχής έλαβε 8 γρ. κλαριθρομυκίνης και παρουσίασε μεταβολή νοητικού επιπέδου, παρανοϊκή συμπεριφορά, υποκαλιαίμια και υποξαιμία. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με υπερβολικές δόσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται με την ταχεία απομάκρυνση του φαρμάκου που δεν έχει ακόμα απορροφηθεί και με υποστηρικτικά μέτρα. Όπως και με τα άλλα μακρολίδια, η στάθμη της

κλαριθρομυκίνης στον ορό δεν επηρεάζεται σημαντικά από την αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: J01FA09

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η κλαριθρομυκίνη ασκεί την αντιμικροβιακή της δράση συνδεδεόμενη με τις ριβοσωμιακές υπομονάδες 50S των ευαίσθητων μικροβίων και καταστέλλει τη σύνθεση των πρωτεϊνών.

Μικροβιολογία

Η κλαριθρομυκίνη έχει δείξει άριστη δράση *in vitro* εναντίον και των βακτηριδιακών στελεχών αναφοράς και αυτών που απομονώνονται κατά την κλινική πράξη. Είναι πολύ δραστική εναντίον μεγάλης ποικιλίας αεροβίων και αναεροβίων Gram-θετικών και Gram-αρνητικών μικροοργανισμών. Οι ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MICs) της κλαριθρομυκίνης είναι συνήθως κατά ένα log₂ δραστικότερες από τις MICs της ερυθρομυκίνης.

Τα εργαστηριακά στοιχεία δείχνουν επίσης ότι η κλαριθρομυκίνη έχει άριστη δράση εναντίον των *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Στοιχεία *in vitro* και *in vivo* δείχνουν ότι η κλαριθρομυκίνη είναι δραστική εναντίον κλινικώς σημαντικών μυκοβακτηριδιακών στελεχών.

Έχει βακτηριοκτόνο δράση κατά του *Helicobacter pylori* και η δράση αυτή είναι πιο ισχυρή σε ουδέτερο pH παρά σε όξινο.

Τα δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι τα στελέχη *Enterobacteriaceae* και *Pseudomonas* καθώς και άλλα Gram αρνητικά μη ζυμούντα τη λακτόζη δεν είναι ευαίσθητα στην κλαριθρομυκίνη.

Η κλαριθρομυκίνη αποδείχθηκε δραστική εναντίον των περισσότερων στελεχών των κάτωθι μικροοργανισμών *in vitro* και σε κλινικές λοιμώξεις, όπως περιγράφεται στις παραγράφους 4.1 & 4.2:

Αερόβιοι Gram-Θετικοί μικροοργανισμοί

Staphylococcus aureus (όχι ανθεκτικός στη μεθικιλίνη)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Listeria monocytogenes

Αερόβιοι Gram-Αρνητικοί μικροοργανισμοί

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Legionella pneumophila

Άλλοι Μικροοργανισμοί

Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia pneumoniae (TWAR)

Chlamydia trachomatis

Μυκοβακτηρίδια

Mycobacterium chelonae

Mycobacterium fortuitum

Mycobacterium avium complex (MAC) που αποτελείται από:

-Mycobacterium avium

-Mycobacterium intracellulare

Mycobacterium leprae

Mycobacterium kansasii.

Η παραγωγή β-λακταμάσης δε φαίνεται να επηρεάζει τη δραστικότητα της κλαριθρομυκίνης.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Τα περισσότερα στελέχη σταφυλοκόκκου ανθεκτικού στη μεθικιλίνη και οξακιλλίνη είναι ανθεκτικά και στην κλαριθρομυκίνη.

Ελικοβακτηρίδιο

Helicobacter pylori

Σε καλλιέργειες που έγιναν πριν από τη θεραπεία, απομονώθηκε H.pylori και οι MIC's της κλαριθρομυκίνης προσδιορίστηκαν πριν από τη θεραπεία σε 104 ασθενείς. Από αυτούς τέσσερεις ασθενείς είχαν ανθεκτικά στελέχη, δύο ασθενείς είχαν ενδιάμεσης ευαισθησίας στελέχη και 98 ασθενείς είχαν ευαίσθητα στελέχη.

Τα ακόλουθα in vitro δεδομένα είναι διαθέσιμα, αλλά η κλινική τους σημασία είναι άγνωστη. Η κλαριθρομυκίνη δείχνει in vitro δραστικότητα εναντίον των περισσότερων στελεχών των ακόλουθων μικροοργανισμών. Εντούτοις, η ασφάλεια και δραστικότητα της κλαριθρομυκίνης στη θεραπεία των κλινικών λοιμώξεων που οφείλονται σε αυτούς τους μικροοργανισμούς, δεν έχει ακόμη αποδειχθεί με κατάλληλες και καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Αερόβιοι Gram-Θετικοί μικροοργανισμοί

Streptococcus agalactiae

Streptococci (Group C, F, G)

Viridans group streptococci

Αερόβιοι Gram-Αρνητικοί μικροοργανισμοί

Bordetella pertussis

Pasteurella multocida

Αναερόβιοι Gram-Θετικοί μικροοργανισμοί

Clostridium perfringens

Peptococcus niger

Propionibacterium acnes

Αναερόβιοι Gram-Αρνητικοί μικροοργανισμοί

Bacteroides melaninogenicus

Σπιροχαίτες

Borrelia burgdorferi

Treponema pallidum

Καρμπυλοβακτηρίδια

Campylobacter jejuni

Ο κύριος μεταβολίτης της κλαριθρομυκίνης στον άνθρωπο και σε πιθήκους είναι ένας βακτηριοκτόνος δραστικός μεταβολίτης η 14 (R)-OH-κλαριθρομυκίνη (14-OH-κλαριθρομυκίνη). Ο μεταβολίτης αυτός είναι εξίσου δραστικός ή 1-2 φορές λιγότερο δραστικός από τη μητρική ουσία για τους περισσότερους μικροοργανισμούς ενώ στον *H. influenzae* παρουσιάζει διπλάσια δραστηριότητα. Η μητρική ουσία και ο 14-OH-μεταβολίτης ασκούν είτε αθροιστική είτε συνεργική δράση in vitro και in vivo στον *H. influenzae*, αναλόγως των βακτηριδιακών στελεχών.

Η κλαριθρομυκίνη αποδείχθηκε 2-10 φορές δραστικότερη της ερυθρομυκίνης σε πειραματικά μοντέλα λοίμωξης ζώων. Αποδείχθηκε για παράδειγμα, δραστικότερη της ερυθρομυκίνης σε συστηματική λοίμωξη ποντικού, σε υποδόριο απόστημα ποντικού και σε αναπνευστικές λοιμώξεις ποντικού οφειλόμενες σε *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* and *H. influenza*. Αυτή η δραστηριότητα ήταν περισσότερο εμφανής σε χοίρους guinea με λοίμωξη από *Legionella*. Μία ενδοπεριτοναϊκή δόση κλαριθρομυκίνης 1.6 mg/kg/ημέρα ήταν δραστικότερη από 50 mg/kg/ημέρα ερυθρομυκίνης.

Τεστ ευαισθησίας

Οι ποσοτικές μέθοδοι που προϋποθέτουν μετρήσεις της διαμέτρου της ζώνης αναστολής δίνουν την πιο ακριβή εκτίμηση της ευαισθησίας των βακτηριδίων σε αντιμικροβιακά παράγωγα. Συνιστάται μέθοδος με τη χρήση δίσκων εμποτισμένων με 15 mcg κλαριθρομυκίνης για τις δοκιμασίες ευαισθησίας.

Με τη μέθοδο αυτή ο χαρακτηρισμός του εργαστηρίου "ευαίσθητος", σημαίνει ότι ο παθογόνος μικροοργανισμός είναι πιθανό να ανταποκριθεί στη θεραπεία. Ο χαρακτηρισμός "ανθεκτικός" σημαίνει ότι δε θεωρείται πιθανό ο παθογόνος μικροοργανισμός να ανταποκριθεί στη θεραπεία. Ο χαρακτηρισμός "μετρίως ευαίσθητο" (ή ενδιάμεσος) σημαίνει ότι το θεραπευτικό αποτέλεσμα του φαρμάκου μπορεί να είναι αμφίβολο ή ότι ο μικροοργανισμός θα μπορούσε να είναι ευαίσθητος σε μεγαλύτερες δόσεις.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα αρχικά φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της κλαριθρομυκίνης έχουν διαπιστωθεί με τη χορήγηση δισκίων. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι το φάρμακο απορροφάται γρήγορα από το πεπτικό και ότι η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα δισκίων των 50 mg είναι της τάξεως των 50%. Η λήψη τροφής επιβραδύνει ελαφρώς την απορρόφηση της κλαριθρομυκίνης και το σχηματισμό του δραστικού αντιμικροβιακού μεταβολίτη 14-OH κλαριθρομυκίνης, ενώ δεν επηρεάζει το μέγεθος της βιοδιαθεσιμότητάς τους.

In vitro: Μελέτες in vitro έδειξαν ότι η κλαριθρομυκίνη δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο κατά 70% περίπου σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις των 0,45 ως 4,5 mcg/ml. Η μείωση της δέσμευσής της στο 41% για συγκεντρώσεις των 45,0 mcg/ml μπορεί να ερμηνεύεται ως κορεσμός των σημείων δέσμευσης. Αλλά, το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε μόνο σε συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης κατά πολύ μεγαλύτερες από τα θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου.

In vivo: Τα αποτελέσματα μελετών σε ζώα έδειξαν ότι η στάθμη της κλαριθρομυκίνης σε όλους τους ιστούς εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος ήταν πολλαπλάσια της στάθμης του φαρμάκου στην κυκλοφορία. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις παρατηρήθηκαν κυρίως στο ήπαρ και στον πνεύμονα όπου η αναλογία ιστού προς πλάσμα (I/P) έφθασε 10 ως 20.

Υγιείς εθελοντές: Η βιοδιαθεσιμότητα και η φαρμακοκινητική των παιδιατρικών εναιωρημάτων κλαριθρομυκίνης μελετήθηκαν σε ενήλικες και σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η μελέτη μιας δόσεως σε ενήλικες, έδειξε ότι η συνολική βιοδιαθεσιμότητα της παιδιατρικής μορφής είναι ισοδύναμη ή ελαφρώς μεγαλύτερη από εκείνη του δισκίου (η δόση εκάστου ήταν 250 mg). Η χορήγηση της παιδιατρικής μορφής, όπως και του δισκίου, συγχρόνως με την τροφή οδηγεί σε ελαφρά καθυστέρηση της απορρόφησης αλλά δεν επηρεάζει τη συνολική απορρόφηση της κλαριθρομυκίνης. Συγκριτικά η C_{max} , AUC και ο χρόνος ημίσειας ζωής του παιδιατρικού εναιωρήματος της κλαριθρομυκίνης (παρουσία τροφής) ήταν 0,95 mcg/ml, 6,5 mcg x h/ml και 3,7 ώρες ενώ για το δισκίο (νήστεως) ήταν αντίστοιχα 1,10 mcg/ml, 6,3 mcg x h/ml και 3,3 ώρες.

Σε μελέτη πολλαπλών δόσεων σε ενήλικες, όπου χορηγήθηκαν 250 mg παιδιατρικού εναιωρήματος κλαριθρομυκίνης, κάθε 12 ώρες, η σταθεροποιημένη κατάσταση διαπιστώθηκε κατά την πέμπτη δόση. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι μετά την πέμπτη δόση του παιδιατρικού εναιωρήματος της κλαριθρομυκίνης ήταν: C_{max} 1,98 mcg/ml, AUC 11,5 mcg x h/ml και T_{max} 2,8 ώρες και ο χρόνος ημίσειας ζωής 3,2 ώρες για την κλαριθρομυκίνη και για το μεταβολίτη 14-OH-clarithromycin 0,67, 5,33, 2,9 και 4,9 αντίστοιχα.

Οι υγιείς εθελοντές σε κατάσταση νήστεως παρουσιάζουν μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα στις 2 ώρες μετά τη λήψη. Με τη χορήγηση δισκίων των 250 mg ανά 12ωρο, οι μέγιστες στάθμες κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα, σε σταθεροποιημένη κατάσταση, επιτυγχάνονται μετά από 2 έως 3 ημέρες και είναι της τάξης του 1 mcg/ml. Με τη χορήγηση δισκίων των 500 mg ανά 12ωρο, οι μέγιστες αντίστοιχες συγκεντρώσεις είναι 2 έως 3 mcg/ml.

Η ημιπερίοδος ζωής της απομάκρυνσης της κλαριθρομυκίνης είναι της τάξεως των 3 έως 4 ωρών με το δισκίο των 250 mg χορηγούμενο ανά 12ωρο και των 5 έως 7 ωρών με δισκίο των 500 mg χορηγούμενο επίσης ανά 12ωρο. Ο κύριος μεταβολίτης της κλαριθρομυκίνης, η 14-OH-κλαριθρομυκίνη, παρουσιάζει σε σταθεροποιημένη κατάσταση μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα γύρω στο 0,6 mcg/ml και χρόνο υποδιπλασιασμού στις 5 έως 6 ώρες μετά από χορήγηση 250 mg ανά 12ωρο. Κατά τη χορήγηση 500 mg ανά 12ωρο, οι μέγιστες, σε σταθεροποιημένη κατάσταση, συγκεντρώσεις της 14-OH-κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα είναι ελαφρώς αυξημένες έως 1 mcg/ml και ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι γύρω στις 7 ώρες. Και με τις δύο δόσεις αυτές, η κινητική συμπεριφορά του δραστικού μεταβολίτη σταθεροποιείται μετά από 2 έως 3 ημέρες χορήγησης.

Μετά από Per Os λήψη 250 mg κάθε 12 ώρες, το 20% της αρχικής δόσης απεκκρίνεται υπό αναλλοίωτη μορφή στα ούρα. Αντίστοιχα με δόσεις 500 mg ανά 12ωρο, η αναλλοίωτη κλαριθρομυκίνη απεκκρίνεται στα ούρα στο 30% της αρχικής δόσης. Η νεφρική κάθαρση της κλαριθρομυκίνης που ακολουθεί τη φυσιολογική σπειραματική διήθηση, είναι εν πολλοίς ανεξάρτητη από τη χορηγούμενη δόση. Η 14-OH-κλαριθρομυκίνη ανιχνεύεται στα ούρα σε ποσοστό των 10 έως 15% των χορηγούμενων δόσεων των 250 mg ή 500 mg ανά 12ωρο.

Ασθενείς: Η κλαριθρομυκίνη και ο 14-OH-μεταβολίτης της κατανέμονται ευρύτατα στους ιστούς και στα υγρά του οργανισμού. Περιορισμένα δεδομένα από μικρό αριθμό ασθενών έδειξαν ότι, μετά από per os χορήγηση, η κλαριθρομυκίνη δεν επιτυγχάνει σημαντικές συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (σε ασθενείς με φυσιολογικό αιματοεγκεφαλικό φραγμό οι συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης ήταν της τάξεως του 1 έως 2% των αντιστοίχων επιπέδων στο πλάσμα). Οι συγκεντρώσεις των ιστών είναι συνήθως πολλαπλάσιες από τις συγκεντρώσεις του ορού. Παραδείγματα αντιστοίχων συγκεντρώσεων σε ιστούς και στον ορό δίνονται παρακάτω:

ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ μετά 250 mg ανά 12ωρο		
Ιστός	Ιστός(mcg/g)	Ορός (mcg/ml)
Αμυγδαλή	1,6	0,8
Πνεύμονας	1,8	1,7

Στους παιδιατρικούς ασθενείς που είχαν ανάγκη αντιβιοτικής θεραπείας από το στόμα, η κλαριθρομυκίνη παρουσίασε καλή βιοδιαθεσιμότητα με φαρμακοκινητική συμπεριφορά που συμφωνούσε με τα προηγούμενα αποτελέσματα της χρήσης του ίδιου εναιωρήματος σε ενήλικες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ταχεία και εκτεταμένη απορρόφηση του φαρμάκου στα παιδιά, η δε τροφή δεν έδειξε να επηρεάζει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα ή τη φαρμακοκινητική συμπεριφορά του φαρμάκου, με εξαίρεση μικρή μόνο καθυστέρηση στην έναρξη της απορρόφησης. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που καταγράφησαν μετά την 9η δόση την 5η ημέρα της θεραπείας, ήταν οι εξής για το μητρικό φάρμακο: C_{max} 4,60 mcg/ml, AUC 15,7 mcg x h/ml και T_{max} 2,8 ώρες. Οι αντίστοιχες τιμές για το μεταβολίτη 14-OH-clarithromycin ήταν: 1,64 mcg/ml, 6,69 mcg x h/ml και 2,7 ώρες αντίστοιχα. Ο χρόνος υποδιπλασιασμού προσδιορίστηκε στις 2,2 ώρες και 4,3 ώρες για τη μητρική ουσία και τον κύριο μεταβολίτη αντίστοιχα.

Σε άλλη δοκιμή, μελετήθηκε η διείσδυση της κλαριθρομυκίνης στο υγρό του μέσου ωτός σε παιδιά με μέση ωτίτιδα. Η μέση συγκέντρωση της κλαριθρομυκίνης και του 14-OH μεταβολίτη της ήταν 2,53 mcg/ml και 1,27 mcg/ml αντίστοιχα 2,5 ώρες μετά από την πέμπτη δόση (με δοσολογία των 7,5 mg/kg/ημέρα). Οι συγκεντρώσεις της μητρικής ουσίας και του 14-OH μεταβολίτη της ήταν στο υγρό του μέσου ωτός διπλάσιες απ'αυτές στο πλάσμα.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε μια μελέτη συγκρίθηκε μια ομάδα υγιών εθελοντών με μια ομάδα ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια σε δόση των 250 mg 2 φορές την ημέρα επί 2 ημέρες και μία επιπλέον δόση την τρίτη ημέρα. Τα επίπεδα στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση και η γενική κάθαρση της κλαριθρομυκίνης δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Αντιθέτως, οι συγκεντρώσεις του 14-OH-μεταβολίτη σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα των ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία.

Η μείωση της 14-υδροξυλίωσης της μητρικής ουσίας αντισταθμίστηκε εν μέρει με αντίστοιχη αύξηση της νεφρικής κάθαρσης της τελευταίας, με αποτέλεσμα τα παρόμοια επίπεδα κλαριθρομυκίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι δε χρειάζεται τροποποίηση της δοσολογίας σε άτομα με μέτρια ή και βαρεία έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας εφόσον η νεφρική λειτουργία τους είναι φυσιολογική.

Νεφρική ανεπάρκεια: Πραγματοποιήθηκε επίσης μελέτη πολλαπλών δόσεων με δισκία κλαριθρομυκίνης των 500 mg, με σκοπό την αξιολόγηση και σύγκριση της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς του φαρμάκου σε άτομα με ακέραια νεφρική λειτουργία και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Τα επίπεδα πλάσματος, η ημιπερίοδος ζωής, η C_{max} και η C_{min} καθώς και οι AUCs τόσο της κλαριθρομυκίνης όσο και του 14-OH-μεταβολίτη παρουσίασαν αύξηση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η κάθαρση και η αποβολή του καλίου από τα ούρα παρουσίασαν μείωση. Η διαφορά στις παραμέτρους αυτές ήταν ανάλογη με το βαθμό της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Όσο βαρύτερη ήταν η νεφρική ανεπάρκεια, τόσο μεγαλύτερη ήταν η διαφορά (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένα άτομα: Έγινε επίσης μια μελέτη για αξιολόγηση και σύγκριση της ασφάλειας

και της φαρμακοκινητικής της κλαριθρομυκίνης σε πολλαπλές δόσεις των 500 mg από το στόμα σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες έναντι νεαρών υγιών αρρένων ατόμων. Στην ομάδα των ηλικιωμένων, οι στάθμες πλάσματος ήταν ψηλότερες και η αποβολή βραδύτερη απ' ό,τι στην ομάδα των νεωτέρων ατόμων, τόσο για το μητρικό φάρμακο όσο και για τον 14-OH-μεταβολίτη. Δεν υπήρχε όμως διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όταν η νεφρική κάθαρση του φαρμάκου συσχετίσθηκε με τις τιμές κάθαρσης κρεατινίνης. Από τα αποτελέσματα αυτά συμπεραίνεται ότι η χορήγηση της κλαριθρομυκίνης τροποποιείται μόνο σύμφωνα με τη νεφρική λειτουργία των ασθενών και όχι με την ηλικία τους καθ' εαυτή.

Φαρμακοκινητική σε ασθενείς με λοιμώξεις από *Mycobacterium avium*: Οι συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης και 14-OH-μεταβολίτη σε σταθεροποιημένη κατάσταση που παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση συνήθων δόσεων σε ασθενείς προσβεβλημένους από HIV (δισκία στους ενήλικες και εναιώρημα στα παιδιά) ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται σε υγιή άτομα. Στις υψηλότερες όμως δόσεις που μπορεί να απαιτηθούν για την αντιμετώπιση μυκοβακτηριδιακών λοιμώξεων, οι συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης ήταν πολύ μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται στις συνήθεις δόσεις.

Στα παιδιά με AIDS που πήραν κλαριθρομυκίνη σε δοσολογίες των 15 έως 30 mg/kg/ημέρα σε δύο δόσεις, οι σταθερές C_{max} κυμαίνονται μεταξύ 8 και 20 mcg/ml. Έχουν όμως παρατηρηθεί και τιμές C_{max} έως και 23 mcg/ml σε παιδιά με AIDS που έπαιρναν εναιώρημα κλαριθρομυκίνης στη δοσολογία των 30 mg/kg/ημέρα b.i.d. Σε αυτές τις υψηλές δοσολογίες, ο χρόνος υποδιπλασιασμού φάνηκε να επιμηκύνεται σε σύγκριση με αυτόν που έχει διαπιστωθεί στους υγιείς εθελοντές που πήραν κανονική δοσολογία. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και ο μακρύτερος χρόνος υποδιπλασιασμού που έχουν παρατηρηθεί με αυτές τις υψηλές δοσολογίες, είναι συμβατές με τη γνωστή μη γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά της κλαριθρομυκίνης.

Κλινική εμπειρία σε ασθενείς με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις: Μία προκαταρκτική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς (μερικοί από αυτούς ήταν HIV οροθετικοί) με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις έδειξε ότι η κλαριθρομυκίνη ήταν μία ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία όταν χορηγούνταν είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη ή διδεοξυϊνισίνη. Το παιδιατρικό εναιώρημα κλαριθρομυκίνης χορηγήθηκε με δόση 7,5 15 ή 30 mg/kg ανά ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις.

Παρατηρήθηκαν μερικές στατιστικώς σημαντικές επιδράσεις στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε με αντιρετροϊκούς παράγοντες. Εντούτοις, όμως αυτές οι μεταβολές ήταν ήσσονος σημασίας και δεν αξιολογούνται ως κλινικώς σημαντικές. Δόσεις κλαριθρομυκίνης έως και 30 mg/kg ανά ημέρα αποδείχθηκαν καλά ανεκτές.

Η κλαριθρομυκίνη ήταν αποτελεσματική στη θεραπεία των διάχυτων λοιμώξεων του *M. Avium complex* σε παιδιατρικούς ασθενείς με AIDS, ενώ σε μερικούς ασθενείς αποδείχθηκε συνεχιζόμενη αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε χρονικό διάστημα πάνω από 1 έτος.

Κλινική εμπειρία σε ασθενείς με μη-μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις: Σε κλινικές μελέτες, δόση κλαριθρομυκίνης 7,5 mg/kg βάρους σε δύο διηρημένες δόσεις (bid) αποδείχθηκε ασφαλής και αποτελεσματική στη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών με λοιμώξεις για τις οποίες απαιτείται από του στόματος αντιβιοτική θεραπεία. Έχουν αξιολογηθεί πάνω από 1200 παιδιά, ηλικίας από 6 μηνών έως 12 ετών, με μέση ωτίτιδα, φαρυγγίτιδα, λοιμώξεις του δέρματος και λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Σε αυτές τις μελέτες, δόση κλαριθρομυκίνης 7,5 mg/kg βάρους σε δύο διηρημένες δόσεις (bid) έδειξε συγκρίσιμη κλινική και βακτηριολογική αποτελεσματικότητα σε παράγοντες αναφοράς που περιελάμβαναν πενικιλίνη V, αμοξυκιλλίνη, αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό, ερυθρομυκίνη αιθυλσουλκινική, κεφακλόρη και κεφαδροξίλη.

Σύγχρονη χορήγηση με ομεπραζόλη: Πραγματοποιήθηκε μελέτη με κλαριθρομυκίνη στη δοσολογία των 500 mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ομεπραζόλη 40 mg εφάπαξ ημερησίως. Κατά τη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης ως μονοθεραπείας σε δοσολογία 500 mg 3 φορές ημερησίως και σε σταθεροποιημένη κατάσταση οι μέσες τιμές της C_{max} και C_{min} ήταν της τάξεως των 3,8 μg/ml και 1,8 μg/ml αντίστοιχα. Επίσης οι μέσες τιμές της AUC_{0-8} της κλαριθρομυκίνης ήταν 22,9 μg x h/ml, του T_{max} και του χρόνου ημιζωής ήταν 2,1h και 5,3h αντίστοιχα.

Στην ίδια μελέτη όταν χορήγήθηκε κλαριθρομυκίνη 500 mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με την ομεπραζόλη στη δοσολογία των 40 mg εφάπαξ ημερησίως, παρατηρήθηκε αύξηση του χρόνου ημιζωής και AUC_{0-24} της ομεπραζόλης. Στο σύνολο των εθελοντών η μέση AUC_{0-24} της ομεπραζόλης αυξήθηκε κατά 89% και ο μέσος χρόνος ημιζωής της κατά 34% κατά τη σύγχρονη χορήγησή της με κλαριθρομυκίνη σε σύγκριση με τη χορήγησή της ομεπραζόλης μόνης. Κατά τη χορήγησή της με την ομεπραζόλη και σε σταθεροποιημένη κατάσταση η C_{max} , C_{min} και AUC_{0-8} της κλαριθρομυκίνης αυξήθηκαν κατά 10%, 27% και 15% αντίστοιχα σε σύγκριση με τις τιμές που επετεύχθησαν κατά τη χορήγηση κλαριθρομυκίνης με placebo.

Σε σταθεροποιημένη κατάσταση οι συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης στη γαστρική βλέννα 6 ώρες μετά από τη χορήγησή της ήταν κατά 25 φορές μεγαλύτερες στην ομάδα θεραπείας κλαριθρομυκίνης-ομεπραζόλης σε σύγκριση με την ομάδα κλαριθρομυκίνης μόνης. 6 ώρες μετά τη χορήγηση, οι μέσες συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης στο γαστρικό ιστό υπήρξαν 2 φορές μεγαλύτερες κατά τη σύγχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και ομεπραζόλης σε σύγκριση με τη χορήγηση κλαριθρομυκίνης με placebo.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία, μεσοπρόθεσμα και χρόνια τοξικότητα: Οι τιμές LD₅₀ για οξεία χορήγηση από το στόμα εναιωρήματος κλαριθρομυκίνης χορηγούμενου σε επίμυς ηλικίας 3 ημερών ήταν 1290 mg/kg για τα αρρένα και 1230 mg/kg για τα θήλεα. Οι τιμές LD₅₀ σε αρουραίους 3 ημερών ήταν 1330 mg/kg για τα αρρένα και 1270 mg/kg για τα θήλεα ζώα. Σαν συγκριτικά στοιχεία η LD₅₀ της κλαριθρομυκίνης χορηγούμενης από το στόμα είναι γύρω στα 2700 mg/kg στους ενήλικες επίμυς και στα 3000 mg/kg στους ενήλικες αρουραίους. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με τα αντίστοιχα δεδομένα που αφορούν άλλα αντιβιοτικά πενικιλινούχα, κεφαλοσπορίνες και μακρολίδια, όπου γενικά, η LD₅₀ είναι μικρότερη στα ζώα νεαρής ηλικίας συγκριτικά μ'αυτή στους ενήλικες.

Κατά τις πρώτες ημέρες μετά τη χορήγηση και στους επίμυς και στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μείωση ή στασιμότητα του σωματικού βάρους καθώς και ελάττωση του θηλασμού και της αυτόματης κινητικότητας. Η νεκροψία που πραγματοποιήθηκε στα πειραματόζωα που πέθαναν έδειξε σκουροκοκκινόχρους πνεύμονες στους επίμυς και στο 25% των αρουραίων. Στους αρουραίους που πήραν κλαριθρομυκίνη σε δόσεις των 2197 mg/kg και πάνω, παρατηρήθηκε σκουροκοκκινόχρωα ουσία στα έντερα των ζώων που αποδόθηκε σε αιμορραγίες. Τα ζώα αυτά πέθαναν λόγω εξασθένησης που προκλήθηκε από τη μείωση του θηλασμού ή από την εντερική αιμορραγία.

Αρουραίοι 5 ημερών, πριν από τον απογαλακτισμό, πήραν για 2 εβδομάδες εναιώρημα κλαριθρομυκίνης σε δόσεις των 0, 15, 55 και 200 mg/kg/ημέρα. Σε σύγκριση με τα ζώα της

ομάδας ελέγχου, τα ζώα που έλαβαν δόσεις των 200 mg/kg/ημέρα, παρουσίασαν στασιμότητα του σωματικού βάρους, ελάττωση της μέσης τιμής αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη και κατά μέσον όρο αύξηση του βάρους των νεφρών. Σ'αυτά τα ζώα παρατηρήθηκε επίσης διάσπαρτη κενοτοπιώδης εκφύλιση ελαφρού ή μέτριου βαθμού στο επιθήλιο των ενδοηπατικών χοληφόρων πόρων καθώς και μια αυξημένη επίπτωση νεφρικών βλαβών. Σ'αυτή τη μελέτη καθορίστηκε ως ατοξική η δοσολογία των 55 mg/kg/ημέρα.

Μια τοξικολογική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους νεαρής ηλικίας, στους οποίους χορηγήθηκε εναιώρημα κλαριθρομυκίνης για 6 εβδομάδες και σε ημερήσιες δόσεις των 0, 15, 50 και 150 mg βάση /kg/ημέρα. Σ' αυτά τα ζώα, δεν υπήρξε κανένας θάνατος. Το μοναδικό κλινικό σύμπτωμα που παρατηρήθηκε ήταν μια αυξημένη σιελόρροια σε μερικά ζώα που πήραν την υψηλότερη δοσολογία, κατά τις δύο πρώτες ώρες μετά από τη χορήγηση και κατά τις τελευταίες 3 εβδομάδες θεραπείας. Σε σύγκριση με τα ζώα της ομάδας ελέγχου, οι αρουραίοι που πήραν δόσεις των 150 mg/kg είχαν μικρότερο μέσο σωματικό βάρος στις 3 πρώτες εβδομάδες, μια ελάττωση της μέσης τιμής της λευκωματίνης ορού καθώς και μία μέση αύξηση βάρους του ήπατος.

Δεν παρατηρήθηκαν μακροσκοπικές ή μικροσκοπικές ιστολογικές αλλοιώσεις που να σχετίζονται με τη θεραπεία. Η δοσολογία των 150 mg/kg/ημέρα άσκησε ελαφρά τοξικότητα στους αρουραίους και ως μη τοξική καθορίστηκε η δοσολογία των 50 mg/kg/ημέρα.

Η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε από το στόμα για 4 εβδομάδες σε σκυλιά νεαρής ηλικίας "Beagle" ηλικίας 3 εβδομάδων στις δόσεις των 0, 30, 100 και 300 mg/kg. Τα σκυλιά παρακολούθηθηκαν επίσης για 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Δεν υπήρξε κανένας θάνατος ούτε αλλαγή στη γενική κατάσταση των ζώων. Η νεκροψία δεν έδειξε ανωμαλίες. Στα ζώα που έλαβαν δόσεις 300 mg/kg/ημέρα, παρατηρήθηκαν κατά την ιστολογική εξέταση αφ'ενός μεν στο οπτικό μικροσκόπιο λιπώδεις εναποθέσεις στα κεντρικά ηπατοκύτταρα των λοβίων καθώς και κυτταρική διήθηση των πυλαίων δομών. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, διαπιστώθηκε αύξηση στα ενδοηπατοκυτταρικά λιπώδη σταγονίδια. Για τα σκυλιά νεαρής ηλικίας "Beagles", οι τοξικές δόσεις θεωρήθηκαν ότι υπερβαίνουν τα 300 mg/kg και ως ατοξική η δοσολογία των 100 mg/kg.

Γονιμότητα, αναπαραγωγή και τερατογένεση: Μελέτες γονιμότητας και αναπαραγωγής έδειξαν ότι ημερήσιες δόσεις 150-160 mg/kg σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους δεν είχαν δυσμενείς επιδράσεις στο γενετήσιο κύκλο, τη γονιμότητα, τον τοκετό, τον αριθμό και τη βιωσιμότητα των απογόνων. Δύο μελέτες τερατογένεσης σε αρουραίους Wistar (με χορήγηση από το στόμα) και Sprague-Dawley (με χορήγηση από το στόμα και ενδοφλεβίως), μία μελέτη σε λευκά κουνέλια Νέας Ζηλανδίας και μια μελέτη σε κυνομολόγους πιθήκους έδειξαν ότι η κλαριθρομυκίνη δεν έχει τερατογενετική επίδραση. Μόνο σε μια συμπληρωματική μελέτη σε αρουραίους Sprague-Dawley με παρόμοιες δόσεις και ουσιαστικά όμοιες συνθήκες, παρατηρήθηκε μια πολύ μικρή, στατιστικώς μη σημαντική επίπτωση (περίπου 6%) καρδιαγγειακών ανωμαλιών.

Θεωρήθηκε ότι οι ανωμαλίες αυτές οφείλονται σε ανεξάρτητη έκφραση γενετικών αλλαγών στην αποικία. Δύο μελέτες σε ποντικούς έδειξαν κυμαινόμενη επίπτωση λυκοστόματος (3-30%) μετά από δόσεις κατά 70 φορές υψηλότερες από τις ανώτατες συνήθεις θεραπευτικές δόσεις στον άνθρωπο (500 mg x 2). Οι ανωμαλίες αυτές δε διαπιστώθηκαν όμως σε δόσεις κατά 35 φορές υψηλότερες από τις ανώτατες δόσεις που συνιστώνται στον άνθρωπο, γεγονός που σημαίνει ότι πρόκειται για τοξικότητα στη μητέρα και στο έμβρυο μάλλον παρά καθαυτή τερατογενετική επίδραση.

Έχει δειχθεί ότι στον πίθηκο, η κλαριθρομυκίνη μπορεί να προκαλέσει απώλεια του εμβρύου όταν χορηγείται από την 20ή ημέρα της κυήσεως, σε περίπου δεκαπλάσια δόση από την ανώτατη συνήθη θεραπευτική δόση που χορηγείται στον άνθρωπο. Το φαινόμενο

αυτό αποδόθηκε στην τοξικότητα των πολύ υψηλών δόσεων του φαρμάκου στη μητέρα. Συμπληρωματική μελέτη σε εγκύους πιθήκους με δόσεις μεγαλύτερες κατά 2.5 έως 5 φορές από τη μέγιστη συνήθη ημερήσια κλινική δόση, δεν έδειξε συγκεκριμένο κίνδυνο για το έμβρυο.

Η δοκιμασία θανατηφόρου δυναμικού σε ποντικούς με 1000 mg/kg την ημέρα (περίπου 70 φορές τη μέγιστη ημερήσια δόση στον άνθρωπο) ήταν σαφώς αρνητική για μεταλλαξιγόνο δράση, και μια μελέτη Τμήματος 1 σε αρουραίους που έλαβαν μέχρι και 500 mg/kg την ημέρα (περίπου 35 φορές τη μέγιστη ημερήσια δόση στον άνθρωπο) επί 80 ημέρες, δεν έδειξε λειτουργική υπογονιμότητα στα αρσενικά ζώα που εκτέθηκαν στην παρατεταμένη αυτή χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων κλαριθρομυκίνης.

Μεταλλαξιγένεση: Μελέτες για αξιολόγηση του μεταλλαξιογόνου δυναμικού της κλαριθρομυκίνης πραγματοποιήθηκαν σε δοκιμασίες τόσο με μη ενεργοποιημένα όσο και με ενεργοποιημένα μιτοχόνδρια ήπατος επιμύων (Ames Test). Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δεν έδειξαν μεταλλαξιγόνο δυναμικό σε συγκεντρώσεις του φαρμάκου μέχρι το πολύ 25 mcg ανά τρυβλίο. Σε συγκέντρωση των 50 mcg, το φάρμακο ήταν τοξικό για όλα τα στελέχη που δοκιμάστηκαν.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής μετά την ανασύσταση σύμφωνα με τις οδηγίες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΜΕΡΙΚΗΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1 Γ). Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CLARITHROMYCIN**, μορφή **Κόκκια μιας δόσης για πόσιμο υγρό 250mg/SACHET**, ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φακελίσκος περιέχει 250 MG Clarithromycin.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία μιας δόσης για πόσιμο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η κλαριθρομυκίνη ενδείκνυται στη θεραπεία λοιμώξεων προκαλούμενων από ευαίσθητους σε αυτή μικροοργανισμούς, όπως:

- λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης της:
- βρογχίτιδας και
- της πνευμονίας από την κοινότητα. Για τη θεραπεία της πνευμονίας από τη κοινότητα χρησιμοποιούνται συνήθως συνδυασμοί αντιβιοτικών (κυρίως β-λακτάμη με μακρολίδη). Σε κάθε περίπτωση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της πνευμονίας από τη κοινότητα.
- λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης της ρινοκολπίτιδας και της φαρυγγοαμυγδαλίτιδας. Ειδικά, στην στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα πρέπει να χρησιμοποιείται ως εναλλακτική θεραπεία, σε ασθενείς στους

οποίους δεν μπορεί να χορηγηθεί η θεραπεία πρώτης εκλογής, που είναι η πενικιλίνη. Στον ρευματικό πυρετό, η κλαριθρομυκίνη είναι γενικά αποτελεσματική στην εκκρίωση των στρεπτόκοκκων του στοματοφάρυγγα. Ωστόσο, επί του παρόντος υπάρχουν περιορισμένα μόνο δεδομένα που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά της στην προφύλαξη από ρευματικό πυρετό.

- Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. θυλακίτιδα, κυτταρίτιδα, ερυσίπελας)
- συμπληρωματική θεραπεία (σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά φάρμακα) για τη θεραπεία γενικευμένων ή εντοπισμένων λοιμώξεων οφειλόμενων σε άτυπα μυκοβακτηρίδια (π.χ. *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* και *Mycobacterium kansasii*)
- Εκκρίωση του *Helicobacter pylori* για την αντιμετώπιση του έλκους του δωδεκαδακτύλου και πρόληψη των υποτροπών του, εφ' όσον χορηγείται σε συνδυασμό με αναστολείς της γαστρικής έκκρισης
- Οδοντογενείς λοιμώξεις, ως φάρμακο δεύτερης επιλογής.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνήθης συνιστώμενη δόση κλαριθρομυκίνης **στις λοιμώξεις που ενδείκνυται, εκτός αυτών που αναφέρονται στη συνέχεια**, είναι 250 mg δύο φορές την ημέρα. Σε βαρύτερες λοιμώξεις η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε 500 mg δύο φορές την ημέρα. Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 6 έως 14 ημέρες.

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 30 ml/min, η δοσολογία της κλαριθρομυκίνης μειώνεται στο ήμισυ, δηλ. 250 mg μία φορά την ημέρα ή 250 mg δύο φορές την ημέρα σε βαρύτερες λοιμώξεις. Η χορήγηση στους ασθενείς αυτούς δεν πρέπει να παρατείνεται πέρα από 14 ημέρες.

Τα κοκκία μίας δόσης για πόσιμο υγρό 250 mg δε χορηγούνται σε παιδιά κάτω των 12 ετών.

Δοσολογία σε ενήλικες ασθενείς με λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια

Η κλαριθρομυκίνη πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιμυκοβακτηριδιακά φάρμακα.

Η συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες είναι 500 mg δύο φορές ημερησίως.

Στις γενικευμένες λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια σε ασθενείς με AIDS, η θεραπεία συνεχίζεται όσο διατηρείται το κλινικό και βακτηριολογικό όφελος. Η κλαριθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους μυκοβακτηριδιακούς παράγοντες. Η θεραπεία άλλων λοιμώξεων από μυκοβακτηρίδια πλην της φυματίωσης παρατείνεται όσο κρίνεται αναγκαίο από το θεράποντα γιατρό.

Δοσολογία στην εκκρίωση του *Helicobacter pylori*

Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα είναι τα ακόλουθα:

Τριπλό θεραπευτικό σχήμα

Κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με αμοξικιλίνη 1000 mg δύο φορές την ημέρα και ομεπραζόλη 20 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες.

Κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με αμοξικιλίνη 1000 mg δύο φορές την ημέρα και ομεπραζόλη 40 mg ημερησίως για 7 ημέρες.

Διπλό θεραπευτικό σχήμα

Κλαριθρομυκίνη 500 mg τρεις φορές την ημέρα, για 14 ημέρες, σε συνδυασμό με αναστολείς της γαστρικής έκκρισης.

Οδοντογενείς Λοιμώξεις

250 mg δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες.

4.3 Αντενδείξεις

Η κλαριθρομυκίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στα μακρολίδια. Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με φάρμακα που περιέχουν αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη, τερφεναδίνη και εργοταμίνη ή διυδροεργοταμίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Όπως με άλλα αντιβιοτικά, η μακροχρόνια χρήση ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα αποικισμό με αυξημένο αριθμό μη ευαίσθητων βακτηρίων και μυκήτων. Εάν προκύψουν σοβαρές λοιμώξεις θα πρέπει να γίνεται η κατάλληλη θεραπεία.

Η θεραπεία με αντιμικροβιακούς παράγοντες μεταβάλλει τη φυσιολογική εντερική χλωρίδα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη ανάπτυξη του *C. difficile*. Διάρροια σχετιζόμενη με το *Clostridium difficile* (CDAD) έχει αναφερθεί με τη χρήση όλων σχεδόν των αντιμικροβιακών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της κλαριθρομυκίνης και μπορεί να ποικίλλει σε σοβαρότητα, από μέτρια διάρροια έως θανατηφόρα κολίτιδα.

Σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια μετά από τη χρήση αντιβιοτικών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το *Clostridium difficile* (CDAD). Είναι απαραίτητο το λεπτομερές ιατρικό ιστορικό αφού CDAD έχει αναφερθεί ακόμη και μετά από χρονικό διάστημα άνω των δύο μηνών από την χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων.

Προφυλάξεις

Έχει αναφερθεί επιδείνωση των συμπτωμάτων της myasthenia gravis σε ασθενείς που λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη

Η κλαριθρομυκίνη αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ. Απαιτείται συνεπώς προσοχή κατά τη χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας. Προσοχή χρειάζεται επίσης όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μέτριου ή σοβαρού βαθμού και σε ασθενείς με υποκαλιαιμία (επιμήκυνση διαστήματος QT).

Κολχικίνη

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία για τοξικότητα της κολχικίνης όταν συγχρηγείται με κλαριθρομυκίνη, ειδικά στους ηλικιωμένους, μερικές εκ των οποίων εμφανίστηκαν σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε τέτοιους ασθενείς έχουν αναφερθεί και θάνατοι (βλ. παράγραφο 4.5).

Προσοχή χρειάζεται επίσης στην ενδεχόμενη διασταυρούμενη αντίσταση μεταξύ

κλαριθρομυκίνης και άλλων μακρολιδικών φαρμάκων καθώς και λινκομυκίνης και κλινταμυκίνης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντιαρρυθμικά

Έχουν αναφερθεί (μετά την κυκλοφορία), περιστατικά Torsades de Pointes κατά την ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και κινιδίνης ή δισοπυραμίδης. Θα πρέπει να ελέγχεται το ηλεκτροκαρδιογράφημα για παράταση του διαστήματος QT κατά τη συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης με τα φάρμακα αυτά. Τα επίπεδα των φαρμάκων αυτών στον ορό πρέπει να ελέγχονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαριθρομυκίνη.

Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με το CYP3A

Η συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης, γνωστού αναστολέα του CYP3A, και ενός φαρμάκου που μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP3A ενδέχεται να συνοδεύεται από αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου, που μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει αμφότερες τις θεραπευτικές δράσεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες του συγχορηγούμενου φαρμάκου.

Η κλαριθρομυκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με άλλα φάρμακα που είναι γνωστά ως υπόστρωμα του ενζύμου CYP3A, ειδικά εάν το υπόστρωμα έχει περιορισμένη όριο ασφάλειας (π.χ. καρβαμαζεπίνη) και /ή το υπόστρωμα μεταβολίζεται εκτενώς από το ένζυμο αυτό.

Πρέπει να προσαρμόζεται η δοσολογία και, όταν είναι εφικτό, πρέπει να ελέγχονται στενά οι συγκεντρώσεις στον ορό των φαρμάκων που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP3A σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κλαριθρομυκίνη.

Τα ακόλουθα φάρμακα ή κατηγορίες φαρμάκων είναι γνωστά ή ύποπτα μεταβολισμού από το ίδιο ισoenζυμο CYP3A: αλπραζολάμη, αστεμιζόλη, καρβαμαζεπίνη, σιλοσταζόλη, σιζαπρίδη, κυκλοσπορίνη, δισοπυραμίδη, παράγωγα εργοταμίνης, μεθυλπρεδνιζολόνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, μιδαζολάμη, ομεπραζόλη, από του στόματος αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη), πιμοζίδη, κινιδίνη, ριφαμπουτίνη, σιλδεναφίλη, τακρόλιμους, τερφεναδίνη, τριαζολάμη και βινβλαστίνη. Φάρμακα που αλληλεπιδρούν με παρόμοιους μηχανισμούς μέσω άλλων ισoenζύμων του κυτοχρώματος P450 περιλαμβάνουν τη φαινοτοΐνη, θεοφυλλίνη και βαλπροάτη.

Θεοφυλλίνη, καρβαμαζεπίνη

Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών δείχνουν ότι υπήρξε μικρή αλλά στατιστικώς σημαντική ($p \leq 0,05$) αύξηση των επιπέδων θεοφυλλίνης και καρβαμαζεπίνης στην κυκλοφορία κατά τη σύγχρονη χορήγηση τους με την κλαριθρομυκίνη.

Αναστολείς της HMG-CoA Ρεδοκτάσης

Όπως με όλα τα μακρολίδια, έχει αναφερθεί ότι η κλαριθρομυκίνη αυξάνει τις συγκεντρώσεις των αναστολέων της HMG-CoA ρεδοκτάσης (π.χ. λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη). Σπάνιες αναφορές ραβδομύωσης έχουν γίνει για ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα τα φάρμακα αυτά.

Ομεπραζόλη

Κλαριθρομυκίνη (500 mg κάθε 8 ώρες) χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ομεπραζόλη (40 mg ημερησίως) σε υγιή άτομα. Οι συγκεντρώσεις της ομεπραζόλης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν (C_{max} , AUC_{0-24} , και $t_{1/2}$ αυξήθηκαν κατά 30%, 89% και 34% αντίστοιχα) με ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης. Η μέση τιμή 24ώρου για το γαστρικό pH ήταν 5,2 όταν η ομεπραζόλη χορηγήθηκε μόνη της και 5,7 όταν η ομεπραζόλη συγχορηγήθηκε με κλαριθρομυκίνη.

Από στόματος αντιπηκτικά

Αυθόρμητες αναφορές κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία δείχνουν ότι ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και από στόματος αντιπηκτικών μπορεί να ενισχύσει τα αποτελέσματα των από στόματος αντιπηκτικών. Οι χρόνοι προθρομβίνης θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά όταν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα κλαριθρομυκίνη και από στόματος αντιπηκτικά.

Sildenafil, tadalafil, and vardenafil

Έκαστος εκ των ανωτέρω αναστολέων φωσφοδιεστεράσης μεταβολίζεται τουλάχιστον μερικώς από το CYP3A και το CYP2D6 και μπορεί να αναστέλλεται από τη ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης. Η συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης με sildenafil, tadalafil ή vardenafil είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στον αναστολέα φωσφοδιεστεράσης. Πρέπει να γίνεται μείωση της δοσολογίας των sildenafil, tadalafil και vardenafil όταν τα φάρμακα αυτά συγχορηγούνται με κλαριθρομυκίνη.

Tolterodine

Η κύρια οδός μεταβολισμού του tolterodine είναι μέσω του ισόμορφου 2D6 του κυτοχρώματος P450 (CYP2D6). Ωστόσο, σε ένα υποσύνολο πληθυσμού που στερείται του CYP2D6, η ταυτοποιημένη οδός του μεταβολισμού είναι μέσω του CYP3A. Στο υποσύνολο του πληθυσμού αυτού, η αναστολή του CYP3A έχει ως αποτέλεσμα σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις του tolterodine στον ορό. Μπορεί να είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης της tolterodine επί παρουσίας των αναστολέων CYP3A όπως η κλαριθρομυκίνη στον πληθυσμό που μεταβολίζει πτωχά το CYP2D6.

Triazolobenzodiazepines (e.g., alprazolam, midazolam, triazolam)

Όταν η μιδαζολάμη συγχορηγήθηκε με δισκία κλαριθρομυκίνης (500 mg δύο φορές ημερησίως), η AUC της μιδαζολάμης αυξήθηκε 2,7 φορές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της μιδαζολάμης και 7 φορές μετά από στόματος χορήγηση. Η ταυτόχρονη χορήγηση της από στόματος μιδαζολάμης και της κλαριθρομυκίνης πρέπει να αποφεύγεται. Εάν συγχορηγούνται ενδοφλέβια μιδαζολάμη και κλαριθρομυκίνη, ο ασθενής πρέπει να ελέγχεται στενά με σκοπό τη ρύθμιση της δόσης.

Οι ίδιες προφυλάξεις πρέπει επίσης να εφαρμόζονται σε άλλες βενζοδιαζεπίνες που μεταβολίζονται από το CYP3A, συμπεριλαμβανομένων της τριαζολάμης και της αλπραζολάμης. Για τις βενζοδιαζεπίνες που δεν εξαρτώνται από το CYP3A για την αποβολή τους (temazepam, nitrazepam, lorazepam) δεν είναι πιθανή μία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.

Μετά την κυκλοφορία υπήρξαν αναφορές φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων και δράσεων από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (π.χ. υπνηλία και σύγχυση) με ταυτόχρονη χρήση κλαριθρομυκίνης και τριαζολάμης. Συνιστάται έλεγχος του ασθενούς για αυξημένες φαρμακολογικές δράσεις από το ΚΝΣ.

Η χρήση των ακόλουθων φαρμάκων αντενδείκνυται αυστηρά λόγω της πιθανότητας για σοβαρές αλληλεπιδράσεις:

Σιζαπρίδη

Η σιζαπρίδη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το ένζυμο CYP 3A4. Επειδή οι αζόλες και τα μακρολίδια, όπως η κλαριθρομυκίνη, αναστέλλουν το ένζυμο αυτό, η σύγχρονη χορήγηση της σιζαπρίδης με τις ουσίες αυτές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή και Torsades de Pointes). Δια τούτο να μη συγχορηγείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά. Έχουν παρατηρηθεί παρόμοιες εκδηλώσεις σε ασθενείς που έπαιρναν συγχρόνως κλαριθρομυκίνη και πιμοζίδη (βλ. παράγραφο 4.3).

Τερφenaδίνη

Έχει αναφερθεί ότι τα μακρολίδια τροποποιούν το μεταβολισμό της τερφenaδίνης με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων τερφenaδίνης, η οποία έχει περιστασιακά συσχετισθεί με καρδιακές αρρυθμίες όπως επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή και Torsades de pointes (βλ. παράγραφο 4.3). Μια μελέτη σε 14 υγιείς εθελοντές στους οποίους η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε παράλληλα με την τερφenaδίνη έδειξε αύξηση του όξινου μεταβολίτη της τερφenaδίνης στο διπλάσιο ή το τριπλάσιο στον ορό και επιμήκυνση του διαστήματος QT, χωρίς όμως να παρατηρηθούν κλινικά ανιχνεύσιμες επιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.3). Παρόμοια επίδραση έχει παρατηρηθεί κατά τη χορήγηση ασεμιζόλης σε συνδυασμό με άλλα μακρολίδια.

Εργοταμίνη/διυδροεργοταμίνη

Αναφορές μετά την κυκλοφορία έχουν δείξει ότι η συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης με την εργοταμίνη ή τη διυδροεργοταμίνη συνοδεύτηκε με οξεία τοξικότητα από ερυσιβώδη όλυρα που χαρακτηρίζεται από αγγειόσπασμο και ισχαιμία των άκρων και άλλων ιστών συμπεριλαμβανομένου του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης και των φαρμάκων αυτών (βλ. παράγραφο 4.3).

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην κλαριθρομυκίνη

Τα ακόλουθα φάρμακα είναι γνωστά ή ύποπτα ότι επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα. Μπορεί να απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας ή εναλλακτική θεραπεία.

Efavirenz, nevirapine, rifampicin, rifabutin και rifapentine:

Ισχυροί επαγωγείς του συστήματος μεταβολισμού μέσω του P450 όπως τα efavirenz, nevirapine, rifampicin, rifabutin, και rifapentine μπορεί να επιταχύνουν το μεταβολισμό της κλαριθρομυκίνης και, ως εκ τούτου, να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της στο πλάσμα ενώ αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της 14-OH κλαριθρομυκίνης, ενός μεταβολίτη που επίσης είναι δραστικός έναντι των μικροβίων. Εφόσον οι αντιμικροβιακές δράσεις της κλαριθρομυκίνης και της 14-OH κλαριθρομυκίνης είναι διαφορετικές για διαφορετικά μικρόβια, το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα μπορεί να επηρεαστεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης και των ενζυμικών επαγωγέων.

Fluconazole

Ταυτόχρονη χορήγηση fluconazole 200 mg ημερησίως και κλαριθρομυκίνης 500 mg δύο φορές ημερησίως σε 21 υγιείς εθελοντές οδήγησε σε αυξήσεις της C_{min} και της AUC στη μέση σταθερή κατάσταση της τάξης του 33% και 18% αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις του ενεργού μεταβολίτη 14-OH-κλαριθρομυκίνης σε σταθερή κατάσταση δεν επηρεάστηκαν σημαντικά την ταυτόχρονη χορήγηση της fluconazole. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας της κλαριθρομυκίνης.

Διγοξίνη

Η διγοξίνη θεωρείται ένα υπόστρωμα για τον μεταφορέα εκροής P-glycoprotein (Pgp). Η κλαριθρομυκίνη είναι γνωστό ότι αναστέλλει την Pgp. Όταν η κλαριθρομυκίνη και η διγοξίνη χορηγούνται μαζί, η αναστολή της Pgp από την κλαριθρομυκίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στη διγοξίνη. Αυξημένα επίπεδα διγοξίνης στον ορό σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κλαριθρομυκίνη και διγοξίνη έχουν επίσης αναφερθεί σε μελέτες μετά τη κυκλοφορία. Κάποιοι ασθενείς εμφάνισαν κλινικά σημεία συμβατά με τοξικότητα από διγοξίνη, συμπεριλαμβανομένης δυνητικά θανατηφόρας αρρυθμίας. Οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στον ορό θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά όταν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα διγοξίνη και κλαριθρομυκίνη.

Κολχικίνη

Η κολχικίνη είναι ένα υπόστρωμα και για το CYP3A και για το μεταφορέα της εκροής, P-γλυκοπρωτεΐνη (Pgp). Η κλαριθρομυκίνη καθώς και τα άλλα μακρολίδια είναι γνωστά για την αναστολή της CYP3A και Pgp. Όταν η κλαριθρομυκίνη και η κολχικίνη χορηγούνται ταυτόχρονα, η αναστολή της Pgp και/ή της CYP3A από την κλαριθρομυκίνη είναι πιθανό να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στην κολχικίνη. Συνιστάται οι ασθενείς να παρακολουθούνται για κλινικά συμπτώματα λόγω της τοξικότητας της κολχικίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ζιδοβουδίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση από το στόμα δισκίων κλαριθρομυκίνης και ζιδοβουδίνης σε ενήλικους ασθενείς προσβεβλημένους από τον ιό HIV, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων της ζιδοβουδίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Επειδή η κλαριθρομυκίνη φαίνεται να παρεμποδίζει την απορρόφηση της ζιδοβουδίνης όταν αυτή λαμβάνεται ταυτόχρονα από το στόμα, η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να αποφευχθεί σε μεγάλο βαθμό αν η κλαριθρομυκίνη και η ζιδοβουδίνη λαμβάνονται σε διαφορετικές ώρες. Η αλληλεπίδραση αυτή δε φαίνεται να εκδηλώνεται σε παιδιατρικούς ασθενείς προσβεβλημένους από HIV που παίρνουν εναιώρημα κλαριθρομυκίνης μαζί με ζιδοβουδίνης ή dideoxyinosine.

Ριτοναβίρη

Μία φαρμακοκινητική μελέτη έδειξε ότι η σύγχρονη χορήγηση 200 mg ριτοναβίρης κάθε 8 ώρες και 500 mg κλαριθρομυκίνης κάθε 12 ώρες από του στόματος, είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική αναστολή του μεταβολισμού της κλαριθρομυκίνης. Η C_{max} της κλαριθρομυκίνης αυξήθηκε κατά 31%, η C_{min} κατά 182% και η AUC κατά 77% κατά τη σύγχρονη χορήγηση με ριτοναβίρη. Παρατηρήθηκε πλήρης αναστολή της βιοσύνθεσης της 14-R-OH κλαριθρομυκίνης. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας λόγω του μεγάλου θεραπευτικού δείκτη της κλαριθρομυκίνης. Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας προτείνονται τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα: Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 60 ml/min η δόση μειώνεται κατά το ήμισυ. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30 ml/min η δόση μειώνεται κατά το 75%. Δόσεις κλαριθρομυκίνης μεγαλύτερες από 1g την ημέρα δεν πρέπει να χορηγούνται συγχρόνως με ριτοναβίρη.

Αμφίδρομες Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις

Atazanavir

Αμφότερα τα φάρμακα, η κλαριθρομυκίνη και το atazanavir είναι υποστρώματα και αναστολείς του CYP3A και υπάρχει απόδειξη μίας αμφίδρομης φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης. Η συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης (500 mg δύο φορές ημερησίως με atazanavir (400 mg μία φορά ημερησίως) είχαν ως αποτέλεσμα μία αύξηση 2 φορές της έκθεσης στη κλαριθρομυκίνη και μια μείωση κατά 70% στην έκθεση στην 14-OH-

κλαριθρομυκίνη, με μία αύξηση 28% της AUC του atazanavir. Λόγω του μεγάλου θεραπευτικού εύρους της κλαριθρομυκίνης, δεν κρίνεται απαραίτητη η μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με ομαλή νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 60 mL/min), η δόση της κλαριθρομυκίνης πρέπει να ελαττώνεται κατά 50%. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min, η δόση κλαριθρομυκίνης πρέπει να ελαττώνεται κατά 75% χρησιμοποιώντας μία κατάλληλη μορφή της κλαριθρομυκίνης. Δόσεις κλαριθρομυκίνης μεγαλύτερες των 1000 mg ημερησίως δεν θα πρέπει να συγχωρηγούνται με αναστολείς πρωτεάσης.

Itraconazole

Αμφότερα τα φάρμακα, η κλαριθρομυκίνη και η itraconazole είναι υποστρώματα και αναστολείς του CYP3A, γεγονός που οδηγεί σε μία αμφίδρομη φαρμακευτική αλληλεπίδραση. Η κλαριθρομυκίνη ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα της itraconazole στο πλάσμα ενώ η itraconazole μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα itraconazole και κλαριθρομυκίνη πρέπει να ελέγχονται στενά για σημεία και συμπτώματα αυξημένης ή παρατεταμένης φαρμακολογικής δράσης.

Saquinavir

Αμφότερα τα φάρμακα, η κλαριθρομυκίνη και το saquinavir είναι υποστρώματα και αναστολείς του CYP3A και υπάρχει απόδειξη μίας αμφίδρομης φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης. Ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης (500 mg δύο φορές ημερησίως) και saquinavir (μαλακά καψάκια ζελατίνης 1200 mg τρεις φορές ημερησίως) σε 12 υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα τιμές AUC και C_{max} του saquinavir σε σταθερή κατάσταση 177% και 187% υψηλότερες αυτών που παρατηρήθηκαν όταν το saquinavir χορηγήθηκε μόνο του. Οι τιμές AUC και C_{max} της κλαριθρομυκίνης ήταν περίπου 40% υψηλότερες εκείνων που παρατηρήθηκαν όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε μόνη της. Δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας όταν τα δύο φάρμακα συγχωρηγούνται για περιορισμένο χρονικό διάστημα στις δόσεις που έχουν μελετηθεί. Παρατηρήσεις από μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης όπου χρησιμοποιήθηκε το μαλακό καψάκιο ζελατίνης μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές των δράσεων που παρατηρήθηκαν με τη χρήση του σκληρού καψακίου ζελατίνης saquinavir. Παρατηρήσεις από μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που έγιναν με saquinavir μόνο του μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές των δράσεων που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία saquinavir/ritonavir. Όταν το saquinavir συγχωρηγείται με ritonavir, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ενδεχόμενες δράσεις του ritonavir στην κλαριθρομυκίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Η ασφάλεια της κλαριθρομυκίνης κατά την κύηση και το θηλασμό δεν έχει επιβεβαιωθεί. Δια τούτο η χρήση της κατά τη διάρκεια της κυήσεως, ιδιαίτερα κατά τους τρεις πρώτους μήνες της, δε συνιστάται, εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος υπεραντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο. Η κλαριθρομυκίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο πίνακας 1 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν κλαριθρομυκίνη σε κλινικές μελέτες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται κατά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα (συχνές $\geq 1/100$, $< 1/10$).

Πίνακας 1

Ανεπιθύμητες Ενέργειες σε Κλινικές Μελέτες

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	κεφαλαλγία αλλοίωση γεύσης
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	διάρροια ναυτία κοιλιακό άλγος δυσπεψία έμετος
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	ηπατικά ένζυμα αυξημένα

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Η κλαριθρομυκίνη κυκλοφορεί σε πολλές διαφορετικές μορφές / περιεκτικότητες. Ο Πίνακας 2 αποτελεί μία σύνοψη όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των μορφών / περιεκτικότητων άμεσης αποδέσμευσης της κλαριθρομυκίνης. Λόγω του ότι οι αντιδράσεις αυτές αναφέρονται εθελοντικά από ένα πληθυσμό αμφιβόλου μεγέθους, δεν είναι πάντοτε εφικτό να υπολογιστεί ορθά η συχνότητα τους ή να ορισθεί η σχέση αίτιου - αιτιατού στην έκθεση στο φάρμακο. Η έκθεση των ασθενών υπολογίζεται μεγαλύτερη από 1 δισεκατομμύριο ημέρες θεραπείας ασθενών στη κλαριθρομυκίνη.

Πίνακας 2

Ανεπιθύμητες Ενέργειες - Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Καντιντίαση του στόματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτική αντίδραση Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Ψυχωσική διαταραχή Ψευδαίσθηση Αποπροσανατολισμός Συγχυτική κατάσταση Αποπροσωποποίηση Κατάθλιψη Άγχος Αϋπνία Περίεργα όνειρα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Σπασμοί Ζάλη Αγευσία Ανοσμία Δυσγευσία

	Παροσμία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Κώφωση Ήλιγγος Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές ¹	Torsades de Pointes Παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα Κοιλιακή ταχυκαρδία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Οξεία παγκρεατίτιδα Γλωσσίτιδα Στοματίτιδα Αποχρωματισμός της γλώσσας Αποχρωματισμός των οδόντων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων ²	Ηπατική ανεπάρκεια Ηπατίτιδα Ηπατική χολόσταση Ίκτερος χολοστατικός Ίκτερος ηπατοκυτταρικός Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σύνδρομο Stevens-Johnson Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Κνίδωση Εξάνθημα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρίτιδα διάμεση
Παρακλινικές εξετάσεις	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Ηπατικά ένζυμα αυξημένα
¹ Όπως με άλλα μακρολίδια, επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία και Torsades de Pointes έχουν αναφερθεί σπάνια με κλαριθρομυκίνη ² Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί ηπατική ανεπάρκεια με θανατηφόρα έκβαση που γενικά έχει συνδεθεί με σοβαρά υποκείμενα νοσήματα και / ή συγχορηγούμενα φάρμακα	

Όταν συγχορηγείται με ομεπραζόλη παρατηρείται μερικές φορές αναστρέψιμος αποχρωματισμός της γλώσσας και αλλοίωση της γεύσης.

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία για την τοξικότητα της κολχικίνης με την ταυτόχρονη χρήση της κλαριθρομυκίνης και της κολχικίνης, ειδικά στους ηλικιωμένους, μερικές εκ των οποίων εμφανίστηκαν σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε κάποιους ασθενείς έχουν αναφερθεί και θάνατοι (βλ. παράγραφο 4.4 & 4.5).

Δυσμενείς ενέργειες σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς

Στους ασθενείς με καταστολή του ανοσοποιητικού από AIDS ή άλλα αίτια, στους οποίους η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε σε μεγάλες δόσεις και για μεγάλα χρονικά διαστήματα για λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια, η διάκριση μεταξύ ανεπιθύμητων ενεργειών που θα μπορούσαν να αποδοθούν στην κλαριθρομυκίνη ή στα υποκείμενα συμπτώματα από τη νόσο HIV ή από άλλα παρεμβαλλόμενα νοσήματα, υπήρξε πολλές φορές δύσκολη.

Σε ενήλικες, οι δυσμενείς αντιδράσεις που αναφέρθηκαν συχνότερα από ασθενείς που έπαιρναν 1000 mg κλαριθρομυκίνης ημερησίως ήταν: ναυτία, έμετοι, αλλοίωση της γεύσης, κοιλιακά άλγη, διάρροια, εξάνθημα, μετεωρισμός, κεφαλαλγία, δυσκοιλιότητα, διαταραχές της ακοής, αύξηση της SGOT και της SGPT. Αναφέρθηκαν σπανιότερα δύσπνοια, αϋπνία, και ξηροστομία.

Στους ανοσοκατασταλμένους αυτούς ασθενείς, η αξιολόγηση των βιολογικών παραμέτρων βασίστηκε στην ανάλυση τιμών που δεν ήταν έντονα διαταραγμένες (αποκλείοντας τις ακραίες ανώτερες και κατώτερες τιμές) σε κάθε συγκεκριμένη δοκιμασία. Με αυτά τα κριτήρια, περίπου 2-3% των ασθενών που έλαβαν 1000 mg κλαριθρομυκίνης την ημέρα παρουσίασαν σημαντική παθολογική αύξηση των SGOT και SGPT και παθολογική μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών στις δύο αυτές δοσολογικές ομάδες παρουσίασαν επίσης αυξημένες τιμές ουρίας.

4.9 Υπερδοσολογία

Από τις αναφορές που υπάρχουν προκύπτει ότι μετά τη λήψη μεγάλης ποσότητας κλαριθρομυκίνης πρέπει να αναμένονται γαστρεντερικά συμπτώματα. Ένας ασθενής ο οποίος είχε ιστορικό διπολικής διαταραχής έλαβε 8 γρ. κλαριθρομυκίνης και παρουσίασε μεταβολή νοητικού επιπέδου, παρανοϊκή συμπεριφορά, υποκαλσιαιμία και υποξαιμία. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με υπερβολικές δόσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται με την ταχεία απομάκρυνση του φαρμάκου που δεν έχει ακόμα απορροφηθεί και με υποστηρικτικά μέτρα. Όπως και με τα άλλα μακρολίδια, η στάθμη της κλαριθρομυκίνης στον ορό δεν επηρεάζεται σημαντικά από την αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: J01FA09

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η κλαριθρομυκίνη είναι ημισυνθετικό μακρολιδικό αντιβιοτικό, προϊόν υποκατάστασης της υδροξυλικής ομάδας στη θέση 6 με ομάδα CH_3O στο λακτονικό δακτύλιο της ερυθρομυκίνης. Συγκεκριμένα η κλαριθρομυκίνη είναι 6-0-μεθυλερυθρομυκίνη Α. Πρόκειται για άσπρη, άοσμη σκόνη, αδιάλυτη στο νερό και διαλυτή στην αιθανόλη, μεθανόλη και ακετονιτρίλιο. Το μοριακό βάρος είναι 747,5.

Συμπληρωματικές Πληροφορίες

Το ελικοβακτηρίδιο πυλωρού (*Helicobacter Pylori*) συσχετίζεται στενά με το πεπτικό έλκος. Στο έλκος δωδεκαδακτύλου, η λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο πυλωρού ανέρχεται στο ποσοστό του 90%. Η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου πυλωρού μειώνει σημαντικά τη συχνότητα υποτροπής του έλκους δωδεκαδακτύλου και την ανάγκη μακροχρόνιας αντιεκκριτικής θεραπείας στομάχου.

Τριπλό θεραπευτικό σχήμα

Σε μια απόλυτα ελεγχόμενη διπλή τυφλή μελέτη, ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από *H. Pylori*, έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης με κλαριθρομυκίνη

500 mg 2 φορές την ημέρα, σε συνδυασμό με Αμοξικιλίνη 1000 mg 2 φορές ημερησίως και ομεπραζόλη 20 mg ημερησίως ή 20 mg 2 φορές την ημέρα για 10 ημέρες ή για 7 ημέρες ή κλαριθρομυκίνη 500 mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ομεπραζόλη 40 mg ημερησίως για 14 ημέρες. Επετεύχθη εκρίζωση του *H. Pylori* στο 90% των ασθενών που έλαβαν την τριπλή θεραπεία έναντι 60% των ασθενών που έλαβαν τη διπλή θεραπεία.

Διπλό θεραπευτικό σχήμα

Σε 4 καλά ελεγχόμενες διπλές τυφλές μελέτες, ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από *H. Pylori* έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης με κλαριθρομυκίνη 500 mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ομεπραζόλη 40 mg ημερησίως για 14 ημέρες και ακολούθως ομεπραζόλη 40 mg (μελέτη Α) ή 20 mg ημερησίως (μελέτες Β, C & D) για επιπλέον 14 ημέρες. Σε κάθε ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς έλαβαν μόνο την Ομεπραζόλη για 28 ημέρες.

Στη μελέτη Α διαπιστώθηκε εκρίζωση του *H. pylori* σε ποσοστό πάνω από 80% στους ασθενείς που έλαβαν κλαριθρομυκίνη με ομεπραζόλη και μόνο σε ποσοστό 1% στους ασθενείς που έλαβαν μόνο την ομεπραζόλη. Στις μελέτες Β, C & D, το μέσο ποσοστό εκρίζωσης ήταν μεγαλύτερο από 70% στους ασθενείς που έλαβαν κλαριθρομυκίνη σε συνδυασμό με την ομεπραζόλη, και μικρότερο από 1% στους ασθενείς που έλαβαν την ομεπραζόλη μόνο. Σε κάθε μελέτη, κατά την παρακολούθηση των ασθενών 6 μήνες μετά τη θεραπεία, το ποσοστό υποτροπής υπήρξε σημαντικά μικρότερο στις ομάδες ασθενών υπό Κλαριθρομυκίνη και ομεπραζόλη σε σύγκριση με τις ομάδες υπό ομεπραζόλη μόνο.

Άλλα Θεραπευτικά Σχήματα Εκρίζωσης Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού

Η κλαριθρομυκίνη έχει χρησιμοποιηθεί και σε άλλα σχήματα θεραπείας για την εκρίζωση του *H. pylori*, όπως :

- Clarithromycin με bismuth subsalicylate και ranitidine
- Clarithromycin με metronidazole και omeprazole ή lansoprazole
- η έρευνα συνεχίζεται και με άλλες δραστικές ουσίες σε συνδυασμό με κλαριθρομυκίνη.

Μικροβιολογία

Η κλαριθρομυκίνη ασκεί την αντιβακτηριδιακή της δράση από τη σύνδεσή της με τις ριβοσωμιακές υπομονάδες 50S των ευαίσθητων βακτηριδίων, αναστέλλοντας έτσι την πρωτεϊνική σύνθεσή τους.

Η κλαριθρομυκίνη έχει δείξει άριστη δράση *in vitro* εναντίον και των βακτηριδιακών στελεχών αναφοράς και αυτών που απομονώνονται κατά την κλινική πράξη. Είναι πολύ δραστική εναντίον μεγάλης ποικιλίας αερόβιων και αναερόβιων Gram-θετικών και Gram-αρνητικών μικροοργανισμών. Οι ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MICs) κλαριθρομυκίνης είναι συνήθως κατά ένα log₂ δραστικότερες από τις MICs της ερυθρομυκίνης.

Τα εργαστηριακά στοιχεία δείχνουν επίσης ότι η κλαριθρομυκίνη έχει άριστη δράση εναντίον των *Legionella pneumophila* και *Mycoplasma pneumoniae*.

Στοιχεία *in vitro* και *in vivo* δείχνουν ότι η κλαριθρομυκίνη είναι δραστική εναντίον κλινικά σημαντικών μυκοβακτηριδιακών στελεχών.

Έχει βακτηριοκτόνο δράση κατά του *Helicobacter pylori* και η δράση αυτή είναι πιο ισχυρή σε ουδέτερο pH παρά σε όξινο.

Τα δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι τα στελέχη *Enterobacteriaceae* και *Pseudomonas* καθώς και άλλα gram αρνητικά μη ζυμούντα τη λακτόζη δεν είναι ευαίσθητα στην κλαριθρομυκίνη.

Η κλαριθρομυκίνη αποδείχθηκε δραστική εναντίον των περισσότερων στελεχών των κάτωθι μικροοργανισμών *in vitro* και σε κλινικές λοιμώξεις, όπως περιγράφεται στις παραγράφους 4.1 & 4.2:

Αερόβιοι Gram-Θετικοί μικροοργανισμοί

Staphylococcus aureus (όχι ανθεκτικός στη μεθικιλίνη)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Listeria monocytogenes

Αερόβιοι Gram-Αρνητικοί μικροοργανισμοί

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Legionella pneumophila

Άλλοι Μικροοργανισμοί

Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia pneumoniae (TWAR)
Chlamydia trachomatis

Μυκοβακτηρίδια

Mycobacterium chelonae
Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium avium complex (MAC) που αποτελείται από:

- Mycobacterium avium
- Mycobacterium intracellulare

Mycobacterium leprae
Mycobacterium kansasii.

Η παραγωγή β-λακταμάσης δε φαίνεται να επηρεάζει τη δραστικότητα της κλαριθρομυκίνης.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Τα περισσότερα στελέχη σταφυλόκοκκου ανθεκτικού στη μεθικιλίνη και οξακιλλίνη είναι ανθεκτικά και στην κλαριθρομυκίνη.

Ελικοβακτηρίδιο

Helicobacter pylori

Σε καλλιέργειες που έγιναν πριν από τη θεραπεία, απομονώθηκε H.Pylori και οι MIC's της κλαριθρομυκίνης προσδιορίστηκαν πριν από τη θεραπεία σε 104 ασθενείς. Από αυτούς τέσσερις ασθενείς είχαν ανθεκτικά στελέχη, δύο ασθενείς είχαν ενδιάμεσης ευαισθησίας στελέχη και 98 ασθενείς είχαν ευαίσθητα στελέχη.

Τα ακόλουθα in vitro δεδομένα είναι διαθέσιμα, αλλά η κλινική τους σημασία είναι άγνωστη. Η κλαριθρομυκίνη δείχνει in vitro δραστικότητα εναντίον των περισσότερων στελεχών των κάτωθι μικροοργανισμών. Εντούτοις, η ασφάλεια και δραστικότητα της κλαριθρομυκίνης στη θεραπεία των κλινικών λοιμώξεων που οφείλονται σε αυτούς τους μικροοργανισμούς, δεν έχει ακόμη αποδειχθεί με κατάλληλες και καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Αερόβιοι Gram-Θετικοί μικροοργανισμοί

Streptococcus agalactiae
Streptococci (Group C, F, G)
Viridans group streptococci

Αερόβιοι Gram-Αρνητικοί μικροοργανισμοί

Bordetella pertussis
Pasteurella multocida

Αναερόβιοι Gram-Θετικοί μικροοργανισμοί

Clostridium perfringens
Peptococcus niger
Propionibacterium acnes

Αναερόβιοι Gram-Αρνητικοί μικροοργανισμοί

Bacteroides melaninogenicus

Σπιροχαιτές

Borrelia burgdorferi
Treponema pallidum

Καμπυλοβακτηρίδια

Campylobacter jejuni

Ο κύριος μεταβολίτης της κλαριθρομυκίνης στον άνθρωπο και σε πιθήκους είναι ένας βακτηριοκτόνος δραστικός μεταβολίτης, η 14 (R)-OH-κλαριθρομυκίνη (14-OH-κλαριθρομυκίνη). Ο μεταβολίτης αυτός είναι εξίσου δραστικός ή 1-2 φορές λιγότερο δραστικός από τη μητρική ουσία για τους περισσότερους μικροοργανισμούς ενώ στον *H. Influenzae* παρουσιάζει διπλάσια δραστικότητα. Η μητρική ουσία και ο 14-OH-μεταβολίτης ασκούν είτε αθροιστική είτε συνεργική δράση *in vitro* και *in vivo* στον *H. influenzae* αναλόγως των βακτηριδιακών στελεχών.

Η κλαριθρομυκίνη αποδείχθηκε 2-10 φορές δραστικότερη της ερυθρομυκίνης σε πειραματικά μοντέλα λοίμωξης ζώων. Αποδείχθηκε για παράδειγμα, δραστικότερη της ερυθρομυκίνης σε συστηματική λοίμωξη ποντικού, σε υποδόριο απόστημα ποντικού και σε αναπνευστικές λοιμώξεις ποντικού οφειλόμενες σε *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* and *H. influenzae*. Αυτή η δραστικότητα ήταν περισσότερο εμφανής σε χοίρους *guinea* με λοίμωξη από *Legionella*. Μία ενδοπεριτοναϊκή δόση κλαριθρομυκίνης 1,6 mg/kg/ημέρα ήταν δραστικότερη από 50 mg/kg/ημέρα ερυθρομυκίνης.

Τεστ ευαισθησίας

Οι ποσοτικές μέθοδοι που προϋποθέτουν μετρήσεις της διαμέτρου ζώνης δίνουν την πιο ακριβή εκτίμηση της ευαισθησίας των βακτηριδίων σε αντιμικροβιακά παράγωγα. Συνιστάται μέθοδος με τη χρήση δίσκων εμποτισμένων με 15 mcg κλαριθρομυκίνης για τις δοκιμασίες ευαισθησίας (Kirby-Bauer diffusion test).

Με τη μέθοδο αυτή, ο χαρακτηρισμός του εργαστηρίου "ευαίσθητος", σημαίνει ότι ο παθογόνος μικροοργανισμός είναι πιθανό να ανταποκριθεί στη θεραπεία. Ο χαρακτηρισμός "ανθεκτικός" σημαίνει ότι δε θεωρείται πιθανό ο παθογόνος μικροοργανισμός να ανταποκριθεί στη θεραπεία. Ο χαρακτηρισμός "μετρίως ευαίσθητο" (ή ενδιάμεσος) σημαίνει ότι το θεραπευτικό αποτέλεσμα του φαρμάκου μπορεί να είναι αμφίβολο ή ότι ο μικροοργανισμός θα μπορούσε να είναι ευαίσθητος σε μεγαλύτερες δόσεις. Ευαίσθητος είναι όταν η MIC είναι ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ του φαρμάκου και ανθεκτικός όταν η MIC είναι ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της κλαριθρομυκίνης χορηγούμενης από το στόμα έχει μελετηθεί διεξοδικά σε διάφορα είδη ζώων και σε ενήλικες και απεδείχθη ότι είναι μη γραμμική. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η κλαριθρομυκίνη απορροφάται εύκολα και γρήγορα με απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τάξεως των 50%. Δε διαπιστώθηκε συσσώρευση ή τροποποίηση του μεταβολισμού της σε κανένα είδος ζώων κατά τις πολλαπλές χορηγήσεις. Η λήψη τροφής

λίγο πριν από τη χορήγηση αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της κλαριθρομυκίνης κατά 25%. Τελικά, αυτή η αύξηση είναι αμελητέα και θα πρέπει να είναι μικρής κλινικής σημασίας εφόσον η κλαριθρομυκίνη χορηγείται στα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα. Άρα η κλαριθρομυκίνη θα μπορούσε να χορηγηθεί είτε παρουσία είτε απουσία τροφής.

In vitro: Μελέτες in vitro έδειξαν ότι η κλαριθρομυκίνη δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο κατά 70% περίπου σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις των 0,45 ως 4,5 mcg/ml. Η μείωση της δέσμευσής της στο 41% για συγκεντρώσεις των 45,0 mcg/ml μπορεί να ερμηνεύεται ως κορεσμός των σημείων δέσμευσης. Αλλά, το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε μόνο σε συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης κατά πολύ μεγαλύτερες από τα θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου.

In vivo: Τα αποτελέσματα μελετών σε ζώα έδειξαν ότι η στάθμη της κλαριθρομυκίνης σε όλους τους ιστούς εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος ήταν πολλαπλάσια της στάθμης του φαρμάκου στην κυκλοφορία. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις παρατηρήθηκαν κυρίως στο ήπαρ και στον πνεύμονα όπου η αναλογία ιστού προς πλάσμα (I/Π) έφθασε 10 ως 20.

Υγιείς εθελοντές: Με 250 mg δύο φορές την ημέρα, οι μέγιστες στάθμες κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από 2-3 ημέρες και είναι κατά μέσον όρο 1 mcg/ml για την κλαριθρομυκίνη και 0,6 mcg/ml για τον 14-OH-μεταβολίτη.

Η βιολογική ημιπερίοδος ζωής για τη μητρική ουσία και το μεταβολίτη είναι 3-4 ώρες και 5-6 ώρες, αντιστοίχως. Με 500 mg δύο φορές την ημέρα, η C_{max} της κλαριθρομυκίνης και της 14-OH κλαριθρομυκίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκαν μετά την πέμπτη δόση. Μετά την πέμπτη και την έβδομη δόση η C_{max} κλαριθρομυκίνης και 14-OH κλαριθρομυκίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι της τάξης των 2,7 με 2,9 mcg/ml και 0,88 με 0,83 mcg/ml, αντιστοίχως. Σ' αυτή τη δοσολογία, η ημιπερίοδος ζωής της μητρικής ουσίας είναι 4,5 με 4,8 ώρες και της 14-OH-κλαριθρομυκίνης είναι 6,9 με 8,7 ώρες. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι στάθμες της 14-OH-κλαριθρομυκίνης δεν αυξάνονται κατ' ανάλογο τρόπο με την αύξηση της δοσολογίας της κλαριθρομυκίνης ενώ ο φαινόμενος χρόνος ημιζωής τόσο της κλαριθρομυκίνης όσο και του υδροξυλιωμένου μεταβολίτη της, δείχνει αυξητική τάση σε μεγαλύτερες δοσολογίες. Αυτή η μη-γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά της κλαριθρομυκίνης σε συνδυασμό με τη γενική ελάττωση του σχηματισμού προϊόντων 14-υδροξυλίωσης και N-απομεθυλίωσης σε μεγαλύτερες δοσολογίες δείχνουν ότι ο μεταβολισμός της κλαριθρομυκίνης υπόκειται σε κορεσμό σ' αυτές τις υψηλές δοσολογίες.

Κατά τη χορήγηση ως μονοθεραπείας στη δοσολογία των 1500 mg την ημέρα σε τρεις δόσεις, η κλαριθρομυκίνη έδειξε σε σταθεροποιημένη κατάσταση, μια μέση C_{max} και C_{min} μεγαλύτερη κατά 31% και 119% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις τιμές που παρατηρήθηκαν για τη δοσολογία των 1000 mg την ημέρα σε δύο δόσεις που είχε μελετηθεί σε προηγούμενες μελέτες. Επίσης η AUC_{0-24} υπήρξε κατά 65% μεγαλύτερη με τη δοσολογία των 1500 mg σε τρεις δόσεις σε σύγκριση με τη δοσολογία των 1000 mg σε δύο δόσεις. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή του T_{max} και χρόνου ημίσειας ζωής της κλαριθρομυκίνης στη δοσολογία των 1500 mg την ημέρα σε τρεις δόσεις σε σύγκριση με τη δοσολογία των 1000 mg την ημέρα σε δύο δόσεις.

Μετά τη χορήγηση εφ' άπαξ δόσεων από το στόμα 250 mg ή 1200 mg η απομάκρυνση της κλαριθρομυκίνης από τα ούρα αντιστοιχεί στο 37,9% της μικρότερης δόσης και στο 46,0% της μεγαλύτερης. Η αποβολή της κλαριθρομυκίνης από τα κόπρανα είναι 40,2 και 29,1% αντιστοίχως (συμπεριλαμβάνεται ένας ασθενής με μόνο ένα δείγμα κοπράνων που περιείχε 14,1% αντιστοίχως).

Ασθενείς: Η κλαριθρομυκίνη και ο 14-ΟΗ-μεταβολίτης της κατανέμονται ευρύτατα στους ιστούς και στα υγρά του οργανισμού. Περιορισμένα δεδομένα από μικρό αριθμό ασθενών έδειξαν ότι, μετά από per os χορήγηση, η κλαριθρομυκίνη δεν επιτυγχάνει σημαντικές συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (σε ασθενείς με φυσιολογικό αιματοεγκεφαλικό φραγμό οι συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης ήταν της τάξεως του 1 έως 2% των αντιστοιχών επιπέδων στο πλάσμα). Οι συγκεντρώσεις των ιστών είναι συνήθως πολλαπλάσιες από τις συγκεντρώσεις του ορού. Παραδείγματα αντιστοιχών συγκεντρώσεων σε ιστούς και στον ορό δίνονται παρακάτω:

ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ μετά 250 mg ανά 12ωρο		
Ιστός	Ιστός(mcg/g)	Ορός (mcg/ml)
Αμυγδαλή	1,6	0,8
Πνεύμονας	8,8	1,7

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε μια μελέτη συγκρίθηκε μια ομάδα υγιών εθελοντών με μια ομάδα ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια σε δόση των 250 mg 2 φορές την ημέρα επί 2 ημέρες και μία επιπλέον δόση την τρίτη ημέρα. Τα επίπεδα στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση και η γενική κάθαρση της κλαριθρομυκίνης δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Αντιθέτως, οι συγκεντρώσεις του 14-ΟΗ-μεταβολίτου σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα των ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία.

Η μείωση της 14-υδροξυλίωσης της μητρικής ουσίας αντισταθμίστηκε εν μέρει με αντίστοιχη αύξηση της νεφρικής κάθαρσης της τελευταίας, με αποτέλεσμα τα παρόμοια επίπεδα κλαριθρομυκίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι δε χρειάζεται τροποποίηση της δοσολογίας σε άτομα με μέτρια ή και βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας εφόσον η νεφρική λειτουργία τους είναι φυσιολογική.

Νεφρική ανεπάρκεια: Πραγματοποιήθηκε επίσης μελέτη πολλαπλών δόσεων με δισκία κλαριθρομυκίνης των 500 mg, με σκοπό την αξιολόγηση και σύγκριση της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς του φαρμάκου σε άτομα με ακέραια νεφρική λειτουργία και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Τα επίπεδα πλάσματος, η ημιζωή, η C_{max} και η C_{min} καθώς και οι AUCs τόσο της κλαριθρομυκίνης όσο και του 14-ΟΗ-μεταβολίτου παρουσίασαν αύξηση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η κάθαρση και η αποβολή του καλίου από τα ούρα παρουσίασαν μείωση. Η διαφορά στις παραμέτρους αυτές ήταν ανάλογη με το βαθμό της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Όσο βαρύτερη ήταν η νεφρική ανεπάρκεια, τόσο μεγαλύτερη ήταν η διαφορά (ΒΛΕΠΕ 4.2 ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ).

Ηλικιωμένα άτομα: Έγινε επίσης μια μελέτη για αξιολόγηση και σύγκριση της ασφάλειας και της φαρμακοκινητικής της κλαριθρομυκίνης σε πολλαπλές δόσεις των 500 mg από το στόμα σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες έναντι νεαρών υγιών αρρένων ατόμων. Στην ομάδα των ηλικιωμένων, οι στάθμες πλάσματος ήταν ψηλότερες και η αποβολή βραδύτερη απ' ότι στην ομάδα των νεωτέρων ατόμων, τόσο για το μητρικό φάρμακο όσο και για τον 14-ΟΗ-μεταβολίτη. Δεν υπήρχε όμως διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όταν η νεφρική κάθαρση του φαρμάκου συσχετίσθηκε με τις τιμές κάθαρσης κρεατινίνης. Από τα αποτελέσματα αυτά συμπεραίνεται ότι η χορήγηση της κλαριθρομυκίνης τροποποιείται μόνο σύμφωνα με τη νεφρική λειτουργία των ασθενών και όχι με την ηλικία τους καθ' εαυτή.

Φαρμακοκινητική σε ασθενείς με λοιμώξεις από *Mycobacterium avium*: Οι συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης στον ορό του αίματος και του 14-OH-μεταβολίτου σε σταθεροποιημένη κατάσταση, που παρατηρήθηκαν μετά από χορήγηση δοσολογίας των 1000 mg την ημέρα σε δύο δόσεις σε ενήλικες ασθενείς με HIV λοιμώξεις, ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν και στους υγιείς εθελοντές. Στις υψηλότερες όμως δόσεις που μπορεί να απαιτηθούν για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από άτυπα μυκοβακτηρίδια, οι συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης ήταν πολύ μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρήθηκαν στις συνήθεις δόσεις.

Σε ενήλικες ασθενείς με HIV λοιμώξεις και σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι τιμές C_{max} κυμάνθηκαν μεταξύ 2 και 4 mcg/ml, και 5 έως 10 mcg/ml στις αντίστοιχες δοσολογίες της κλαριθρομυκίνης των 1000 και 2000 mg την ημέρα που χορηγήθηκαν σε δύο δόσεις. Ο χρόνος ημιζωής παρουσίασε αυξητική τάση στις μεγαλύτερες αυτές δόσεις σε σύγκριση με αυτή που παρατηρείται με τις συνήθεις δόσεις σε υγιή άτομα. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος και ο μεγαλύτερος χρόνος ημιζωής της κλαριθρομυκίνης που παρατηρούνται στις δόσεις αυτές συμφωνούν με τη γνωστή μη-γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά της κλαριθρομυκίνης.

Κλινική εμπειρία σε ασθενείς με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις: Μία προκαταρκτική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς (μερικοί από αυτούς ήταν HIV οροθετικοί) με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις έδειξε ότι η κλαριθρομυκίνη ήταν μία ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία όταν χορηγούνταν είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη ή διδεοξυϊνισίνη. Το παιδιατρικό εναιώρημα κλαριθρομυκίνης χορηγήθηκε με δόση 7,5 15 ή 30 mg/kg ανά ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις.

Παρατηρήθηκαν μερικές στατιστικώς σημαντικές επιδράσεις στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε με αντιρετροϊκούς παράγοντες. Εντούτοις, αυτές οι μεταβολές ήταν ήσσονος σημασίας και δεν αξιολογούνται ως κλινικά σημαντικές. Δόσεις κλαριθρομυκίνης έως και 30 mg/kg ανά ημέρα αποδείχθηκαν καλά ανεκτές.

Η κλαριθρομυκίνη ήταν αποτελεσματική στη θεραπεία των διάχυτων λοιμώξεων του *M. avium complex* σε παιδιατρικούς ασθενείς με AIDS, ενώ σε μερικούς ασθενείς αποδείχθηκε συνεχιζόμενη αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε χρονικό διάστημα πάνω από 1 έτος.

Κλινική εμπειρία σε ασθενείς με μη-μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις: Σε κλινικές μελέτες, δόση κλαριθρομυκίνης 7,5 mg/kg βάρους σε δύο διηρημένες δόσεις (bid) αποδείχθηκε ασφαλής και αποτελεσματική στη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών με λοιμώξεις για τις οποίες απαιτείται από του στόματος αντιβιοτική θεραπεία. Έχουν αξιολογηθεί πάνω από 1200 παιδιά, ηλικίας από 6 μηνών έως 12 ετών, με μέση ωτίτιδα, φαρυγγίτιδα, λοιμώξεις του δέρματος και λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Σε αυτές τις μελέτες, δόση κλαριθρομυκίνης 7,5 mg/kg βάρους σε δύο διηρημένες δόσεις (bid) έδειξε συγκρίσιμη κλινική και βακτηριολογική αποτελεσματικότητα σε παράγοντες αναφοράς που περιελάμβαναν πενικιλίνη V, αμοξυκιλλίνη, αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό, ερυθρομυκίνη αιθυλσουλκινική, κεφακλόρη και κεφαδροξίλη.

Σύγχρονη χορήγηση με ομεπραζόλη: Πραγματοποιήθηκε μελέτη με κλαριθρομυκίνη στη δοσολογία των 500 mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ομεπραζόλη 40 mg εφάπαξ ημερησίως. Κατά τη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης ως μονοθεραπείας σε δοσολογία 500 mg 3 φορές ημερησίως και σε σταθεροποιημένη κατάσταση οι μέσες τιμές της C_{max} και C_{min} ήταν της τάξεως των 3,8 mg/ml και 1,8 mg/ml αντίστοιχα. Επίσης οι μέσες

τιμές της AUC_{0-8} της κλαριθρομυκίνης ήταν 22,9 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$, του T_{max} και του χρόνου ημιζωής ήταν 2,1 h και 5,3 h αντίστοιχα.

Στην ίδια μελέτη όταν χορηγήθηκε κλαριθρομυκίνη 500 mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με την ομεπραζόλη στη δοσολογία των 40 mg εφάπαξ ημερησίως, παρατηρήθηκε αύξηση του χρόνου ημιζωής και AUC_{0-24} της ομεπραζόλης. Στο σύνολο των εθελοντών η μέση AUC_{0-24} της ομεπραζόλης αυξήθηκε κατά 89% και ο μέσος χρόνος ημιζωής της κατά 34% κατά τη σύγχρονη χορήγησή της με κλαριθρομυκίνη σε σύγκριση με τη χορήγησή της ομεπραζόλης μόνης. Κατά τη χορήγησή της με την ομεπραζόλη και σε σταθεροποιημένη κατάσταση η C_{max} , C_{min} και AUC_{0-8} της κλαριθρομυκίνης αυξήθηκαν κατά 10%, 27% και 15% αντίστοιχα σε σύγκριση με τις τιμές που επετεύχθησαν κατά τη χορήγηση κλαριθρομυκίνης με placebo.

Σε σταθεροποιημένη κατάσταση οι συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης στη γαστρική βλέννα 6 ώρες μετά από τη χορήγησή της ήταν κατά 25 φορές μεγαλύτερες στην ομάδα θεραπείας κλαριθρομυκίνης-ομεπραζόλης σε σύγκριση με την ομάδα κλαριθρομυκίνης μόνης. 6 ώρες μετά τη χορήγηση, οι μέσες συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης στο γαστρικό ιστό υπήρξαν 2 φορές μεγαλύτερες κατά τη σύγχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και ομεπραζόλης σε σύγκριση με τη χορήγηση κλαριθρομυκίνης με placebo.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία, μεσοπρόθεσμη και χρόνια τοξικότητα: Έγιναν μελέτες σε ποντικούς, επίμυς, σκύλους και/ή πιθήκους με χορήγηση κλαριθρομυκίνης από το στόμα. Η διάρκεια της χορήγησης κυμαινόταν από μία εφ' άπαξ δόση μέχρι επανειλημμένες ημερήσιες χορηγήσεις επί 6 συνεχείς μήνες.

Οι μελέτες οξείας τοξικότητας σε ποντικούς και επίμυς έδειξαν μια περίπτωση θανάτου ενός επίμυος αλλά κανένα θάνατο στα ποντίκια κατά τη χορήγηση από το στόμα 5g/kg Β.Σ. Συνεπώς η μέση θανατηφόρος δόση ήταν πάνω από τα 5g/kg που είναι η μέγιστη δόση που είναι δυνατόν να χορηγηθεί.

Καμιά δυσμενής επίδραση δεν αποδόθηκε στην κλαριθρομυκίνη σε πιθήκους που έλαβαν 100 mg/kg την ημέρα επί 14 συνεχείς ημέρες ή 35 mg/kg την ημέρα επί 1 μήνα. Επίσης δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιδράσεις σε επίμυς που έλαβαν 75 mg/kg την ημέρα επί 1 μήνα, 35 mg/kg την ημέρα επί 3 μήνες ή 8 mg/kg την ημέρα επί 6 μήνες.

Οι σκύλοι ήταν πιο ευαίσθητοι στην κλαριθρομυκίνη. Ανέχθηκαν 50 mg/kg την ημέρα επί 14 ημέρες, 10 mg/kg την ημέρα επί 1 και 3 μήνες και 4 mg/kg την ημέρα επί 6 μήνες χωρίς δυσμενείς επιδράσεις.

Στις τοξικές δόσεις τα κυριότερα κλινικά σημεία που παρατηρήθηκαν στις μελέτες αυτές ήταν: έμετοι, αδυναμία, μειωμένη κατανάλωση τροφής και αύξηση του βάρους σώματος, σιαλόρροια, αφυδάτωση και υπερκινητικότητα. Δύο από τους 10 πιθήκους που έλαβαν 400 mg/kg την ημέρα απεβίωσαν την 8η ημέρα της θεραπείας. Μερικοί από τους πιθήκους που επέζησαν μετά από χορήγηση 400 mg/kg την ημέρα επί 28 ημέρες παρουσίασαν σε μερικές μεμονωμένες περιπτώσεις κίτρινες κενώσεις.

Το κύριο όργανο-στόχος στις τοξικές δόσεις σε όλα τα είδη των πειραματόζων ήταν το ήπαρ. Η ηπατοτοξικότητα σε όλα τα είδη διεπισιτώμετο με την πρόωρη αύξηση των συγκεντρώσεων της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού, της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, της γάμμα-γλουταμυλτρασφεράσης, και /ή της γαλακτικής δεϋδρογενάσης. Η διακοπή του φαρμάκου οδήγησε σε επάνοδο προς τις φυσιολογικές τιμές αυτών των συγκεκριμένων παραμέτρων.

Άλλα όργανα που προσεβλήθησαν αλλά σπανιότερα στις διάφορες μελέτες, ήταν το στομάχι, ο θύμος και άλλοι λεμφοειδείς ιστοί, καθώς και οι νεφροί. Επιπεφυκίτιδα και δακρύρροια παρατηρήθηκαν μόνο σε σκύλους μετά από σχεδόν θεραπευτικές δόσεις. Στις

μαζικές δόσεις των 400 mg/kg την ημέρα, μερικοί σκύλοι και πίθηκοι παρουσίασαν θολερότητα και /ή οίδημα του κερατοειδούς.

Γονιμότητα, αναπαραγωγή και τερατογένεση: Μελέτες γονιμότητας και αναπαραγωγής έδειξαν ότι ημερήσιες δόσεις 150-160 mg/kg σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμους δεν είχαν δυσμενείς επιδράσεις στο γενετήσιο κύκλο, τη γονιμότητα, τον τοκετό, τον αριθμό και τη βιωσιμότητα των απογόνων. Δύο μελέτες τερατογένεσης σε επίμους Wistar (με χορήγηση από το στόμα) και Sprague-Dawley (με χορήγηση από το στόμα και ενδοφλεβίως) μία μελέτη σε λευκά κουνέλια Νέας Ζηλανδίας και μια μελέτη σε κυνομολόγους πιθήκους έδειξαν ότι η κλαριθρομυκίνη δεν έχει τερατογενετική επίδραση. Μόνο σε μια συμπληρωματική μελέτη σε επίμους Sprague-Dawley με παρόμοιες δόσεις και ουσιαστικά όμοιες συνθήκες, παρατηρήθηκε μια πολύ μικρή, στατιστικώς μη σημαντική επίπτωση (περίπου 6%) καρδιαγγειακών ανωμαλιών. Θεωρήθηκε ότι οι ανωμαλίες αυτές οφείλονται σε ανεξάρτητη έκφραση γενετικών αλλαγών στην αποικία. Δύο μελέτες σε ποντικούς έδειξαν κυμαινόμενη επίπτωση λυκοστομίας (3-30%) μετά από δόσεις 70 φορές υψηλότερες από τις ανώτατες συνήθεις θεραπευτικές δόσεις στον άνθρωπο (500 mg x 2). Οι ανωμαλίες αυτές δε διαπιστώθηκαν όμως σε δόσεις 35 φορές υψηλότερες από τις ανώτατες δόσεις που συνιστούνται στον άνθρωπο, γεγονός που σημαίνει ότι πρόκειται για τοξικότητα στη μητέρα και στο έμβρυο μάλλον παρά τερατογενετική επίδραση.

Έχει δειχθεί ότι στον πίθηκο, η κλαριθρομυκίνη μπορεί να προκαλέσει απώλεια του εμβρύου όταν χορηγείται από την 20ή ημέρα της κυήσεως, σε περίπου δεκαπλάσια δόση από την ανώτατη συνήθη θεραπευτική δόση που χορηγείται στον άνθρωπο. Το φαινόμενο αυτό αποδόθηκε στην τοξικότητα των πολύ υψηλών δόσεων του φαρμάκου στη μητέρα. Συμπληρωματική μελέτη σε εγκύους πιθήκους με δόσεις μεγαλύτερες κατά 2.5 έως 5 φορές από τη μέγιστη συνήθη ημερήσια δόση, δεν έδειξε συγκεκριμένο κίνδυνο για το έμβρυο.

Η δοκιμασία θανατηφόρου δυναμικού σε ποντικούς με 1000 mg/kg την ημέρα (περίπου 70 φορές τη μέγιστη κλινική ημερήσια δόση στον άνθρωπο) ήταν σαφώς αρνητική για μεταλλαξιογόνο δράση, και μια μελέτη Τμήματος 1 σε επίμους που έλαβαν μέχρι και 500 mg/kg την ημέρα (περίπου 35 φορές τη μέγιστη ημερήσια θεραπευτική δόση στον άνθρωπο) επί 80 ημέρες, δεν έδειξε λειτουργική υπογονιμότητα στα αρσενικά ζώα που εκτέθηκαν στην παρατεταμένη αυτή χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων κλαριθρομυκίνης.

Μεταλλαξιγένεση: Μελέτες για αξιολόγηση του μεταλλαξιογόνου δυναμικού της κλαριθρομυκίνης πραγματοποιήθηκαν σε δοκιμασίες τόσο με μη ενεργοποιημένα όσο και με ενεργοποιημένα μιτοχόνδρια ήπατος επιμύων (Ames Test). Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δεν έδειξαν μεταλλαξιογόνο δυναμικό σε συγκεντρώσεις του φαρμάκου μέχρι το πολύ 25 mcg ανά τρυβλίο. Σε συκέντρωση των 50 mcg, το φάρμακο ήταν τοξικό για όλα τα στελέχη που δοκιμάστηκαν.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

- 6.3 Διάρκεια ζωής
- 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος
- 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη
- 6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Καμία ειδική οδηγία ή υποχρέωση.

- 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
- 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
- 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟ

2 Α). Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CLARITHROMYCIN**, μορφή **Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα 125mg/5ML**, ορίζεται ως εξής:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα 125 mg/5ml (κλαριθρομυκίνη)

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

- 1 Τι είναι το «όνομα προϊόντος» και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το «όνομα προϊόντος»
- 3 Πώς να πάρετε το «όνομα προϊόντος»
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσεται το «όνομα προϊόντος»
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Αντιβιοτικό για τη θεραπεία λοιμώξεων από μικρόβια ευαίσθητα στην κλαριθρομυκίνη.

Το παιδιατρικό εναιώρημα «όνομα προϊόντος» 125 mg/5ml ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε ευαίσθητους στην κλαριθρομυκίνη μικροοργανισμούς. Τέτοιες λοιμώξεις είναι:

1. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτιδα, πνευμονία)
2. Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα)
3. Οξεία μέση πυώδης ωτίτιδα
4. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. μολυσματικό κηρίο, θυλακίτιδα, αποστήματα, κυτταρίτιδα).

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

Μην πάρετε το «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) του παιδιού σας στα μακρολιδικά αντιβιοτικά ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του «όνομα προϊόντος».
- μαζί με φάρμακα που περιέχουν αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη, τερφεναδίνη και εργοταμίνη ή διυδροεργοταμίνη.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

Ενημερώστε το γιατρό σας σε περίπτωση που το παιδί σας:

- Υποφέρει από νεφρική ανεπάρκεια
- Έχει προβλήματα με το συκώτι
- Έχει υποκαλιαιμία
- Παρουσιάζει διάρροια.
- Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης με κολχικίνη
- Έχει σοβαρή και παρατεταμένη λοίμωξη
- Έχει επιδείνωση συμπτωμάτων σοβαρής μυασθένειας

Οι ενήλικες γυναίκες πριν λάβουν εναιώρημα «όνομα προϊόντος» θα πρέπει να συμβουλευονται το γιατρό τους σε περίπτωση εγκυμοσύνης ή θηλασμού. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της Κλαριθρομυκίνης σε παιδιά κάτω των 6 μηνών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με το ισοένζυμο CYP3A έχουν παρατηρηθεί με την ερυθρομυκίνη και /ή με την κλαριθρομυκίνη μετά την κυκλοφορία.

Ενημερώστε το γιατρό σας, εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν θεοφυλλίνη, βαλπροϊκό οξύ, καρβαμαζεπίνη, σιλοσταζόλη, σιζαπρίδη, διγοξίνη, κολχικίνη, από στόματος αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη), παράγωγα εργοταμίνης, διυδροεργοταμίνη, τριαζολάμη, μιδαζολάμη, αλπραζολάμη, μεθυλπρεδνιζολόνη, δισοπυραμίδη, φαινυτοΐνη, αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, πιμοζίδη, κινιδίνη, ριφαμπουτίνη, σιλδεναφίλη, tadalafil, vardenafil, tolterodine, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ομεπραζόλη, βινβλαστίνη, efavirenz, nevirapine, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fluconazole, atazanavir, itraconazole & saquinavir. Μπορεί να χρειασθεί τροποποίηση της δοσολογίας των φαρμάκων αυτών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαριθρομυκίνη (βλ. Προσέξτε ιδιαίτερα με το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»).

Εάν πάσχετε από νεφρική ανεπάρκεια και λαμβάνετε παράλληλα θεραπεία με ριτοναβίρη και κλαριθρομυκίνη ενημερώστε το γιατρό σας γιατί μπορεί να χρειασθεί μείωση της δοσολογίας της κλαριθρομυκίνης.

Στους ενήλικες, σε περίπτωση που λαμβάνετε συγχρόνως με το «όνομα προϊόντος», φάρμακο που περιέχει ζιδοβουδίνη, θα πρέπει τα δύο αυτά φάρμακα να λαμβάνονται σε διαφορετικές ώρες.

Λήψη του «όνομα προϊόντος» με τροφές και ποτά

Το «όνομα προϊόντος» λαμβάνεται ανεξάρτητα από την τροφή

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Εάν νιώθετε ζαλάδες κατά τη θεραπεία με «όνομα προϊόντος», χρειάζεται προσοχή γιατί μπορεί η ζάλη αυτή να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

Η συνιστώμενη δοσολογία στα παιδιά είναι 15 mg/kg ημερησίως σε δύο δόσεις, με μέγιστη δόση 500 mg την ημέρα για μη μυκοβακτηριακές λοιμώξεις.

Ενδεικτικές συνήθεις δόσεις ανά kg βάρους σώματος για βρέφη άνω των 6 μηνών (δεν χορηγείται κάτω των 6 μηνών):

Σωματικό βάρος

Δόση *

Αριθμός δόσεων

6 kg	2 ml	2 φορές
8 kg	2.5 ml	2 φορές
10 kg	3 ml	2 φορές
13 kg	4 ml	2 φορές
16 kg	5 ml	2 φορές

*Δοσιμετρική σύριγγα των 10 ml με διαβαθμίσεις σε ml (κυβικά εκατοστά). Η σύριγγα αυτή είναι κατάλληλη για την από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου και τοποθετείται μέσα στο συνδετικό πώμα, στο πάνω μέρος του φιαλιδίου. Οι διαβαθμίσεις που υπάρχουν στο σώμα της σύριγγας αντιστοιχούν στα απαιτούμενα ml εναιωρήματος ανάλογα με το σωματικό βάρος του παιδιού, όπως έχει καθορίσει ο γιατρός σας. Ως εκ τούτου, διαβάζετε απευθείας τις διαβαθμίσεις της δοσιμετρικής σύριγγας για την από του στόματος χορήγηση. Κάθε διαβάθμιση αντιστοιχεί σε μία μόνο δόση. Απαιτούνται δύο δόσεις την ημέρα.

Η δοσιμετρική σύριγγα πρέπει να καθαρίζεται αμέσως μετά τη χρήση.

Η συνήθης διάρκεια θεραπείας είναι 5 με 10 ημέρες. Το εναιώρημα μπορεί να λαμβάνεται πριν ή μετά τα γεύματα ή μαζί με γάλα.

Εάν το παιδί σας υποφέρει από νεφρική ανεπάρκεια, η δοσολογία του εναιωρήματος Klaricid μειώνεται κατά το ήμισυ με μέγιστη δόση μέχρι 250 mg ημερησίως ή 250 mg δύο φορές ημερησίως σε πιο σοβαρές λοιμώξεις και η χορήγησή του δεν πρέπει να παρατείνεται πέρα από 14 ημέρες. Συμβουλευθείτε το γιατρό σας.

Ακόμα και εάν η κατάσταση υγείας του παιδιού σας έχει βελτιωθεί ή αποκατασταθεί πριν το τέλος της θεραπείας, μη διακόψετε τη χορήγηση του φαρμάκου. Συνεχίστε τη θεραπεία για όσες ημέρες σας έχει συστήσει ο γιατρός σας.

Παρασκευή του εναιωρήματος

Η προσθήκη του νερού για την παρασκευή του εναιωρήματος μπορεί να γίνει είτε με χρήση δοσιμετρικής σύριγγας είτε με τη χρήση της χαραγής στο φιαλίδιο.

1. Χρήση της σύριγγας

Η χρήση της σύριγγας για την προσθήκη του νερού συνιστάται για τον πιο ακριβή προσδιορισμό του όγκου του νερού κατά την παρασκευή του εναιωρήματος. Γεμίζουμε τη σύριγγα με νερό βρύσης (10 ml), προσθέτουμε στο φιαλίδιο και ανακινούμε. Επαναλαμβάνουμε τη διαδικασία άλλες δύο φορές (συνολικά 3 γεμάτες σύριγγες).

2. Χρήση της χαραγής του φιαλιδίου

Προσθέτουμε στην αρχή λίγο νερό στο φιαλίδιο και ανακινούμε καλά. Στη συνέχεια, προσθέτουμε και άλλο νερό μέχρι την κόκκινη γραμμή.

Το εναιώρημα που σχηματίζεται περιέχει ευμεγέθεις κόκκους.

Η πυκνότητα της κλαριθρομυκίνης στο εναιώρημα που έχει ανασυσταθεί είναι 125 mg/5ml. Το εναιώρημα διατηρείται εκτός ψυγείου, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος έως και 14 ημέρες.

Το φιαλίδιο πρέπει να ανακινείται καλά πριν από κάθε χρήση.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση «όνομα προϊόντος» από την κανονική

Εάν το παιδί σας πάρει κατά λάθος υπερβολικές ποσότητες παιδιατρικού εναιωρήματος Klaricid, τότε είναι πιθανό να παρουσιάσει γαστρεντερικά ενοχλήματα και ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Σ' αυτές τις περιπτώσεις επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή με το Κέντρο Δηλητηριάσεων, Τηλ. 210 77 93 777, Αθήνα. Μπορεί να χρειασθεί ταχεία απομάκρυνση του φαρμάκου που

δεν έχει απορροφηθεί ή άλλη αντιμετώπιση.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το «όνομα προϊόντος»

Εάν ξεχάσετε μία δόση, πάρτε τη δόση που ξεχάσατε το συντομότερο δυνατόν, και μετά συνεχίστε με την κανονική σας δόση βάσει του κανονικού προγράμματος που σας έχει δώσει ο γιατρός σας.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το «όνομα προϊόντος» μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παιδιατρικό εναιώρημα «όνομα προϊόντος» συνήθως είναι ασφαλές και δεν προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αναφέρθηκαν επίσης οι κάτωθι ανεπιθύμητες ενέργειες:

- καντιντίαση του στόματος
- λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία
- αναφυλακτική αντίδραση, υπερευαισθησία
- υπογλυκαιμία
- ψυχωσική διαταραχή, ψευδαισθηση, αποπροσανατολισμός, συγχυτική κατάσταση, αποπροσωποποίηση, κατάθλιψη, άγχος, αϋπνία, ανώμαλα όνειρα
- σπασμοί, ζάλη, αγευσία, ανοσμία, δυσγευσία, παροσμία
- κώφωση, ίλιγγος, εμβοές
- torsades de pointes, παρατεταμένο qt ηλεκτροκαρδιογραφήματος, κοιλιακή ταχυκαρδία
- οξεία παγκρεατίτιδα, γλωσσίτιδα, στοματίτιδα, αποχρωματισμός της γλώσσας, αποχρωματισμός των οδόντων
- ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα, ηπατική χολοστατική, ίκτερος χολοστατικός, ίκτερος ηπατοκυτταρικός, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
- σύνδρομο stevens-johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, κνίδωση, εξάνθημα
- νεφρίτιδα διάμεση
- κρεατινίνη αίματος αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία για τοξικότητα της κολχικίνης με ταυτόχρονη χρήση κλαριθρομυκίνης και κολχικίνης, ειδικά στους ηλικιωμένους, μερικές εκ των οποίων εμφανίστηκαν σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε τέτοιους ασθενείς έχουν αναφερθεί και θάνατοι.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το «όνομα προϊόντος» μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το «όνομα προϊόντος»

- Η δραστική ουσία είναι κλαριθρομυκίνη
- Τα άλλα συστατικά είναι:

Εμφάνιση του «όνομα προϊόντος» και περιεχόμενο της συσκευασίας

Κάτοχος αδείας κυκλοφορία και παραγωγός

Παρασκευαστής

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}

2 Β). Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό CLARITHROMYCIN, μορφή Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα 250mg/5ML, ορίζεται ως εξής:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα 250 mg/5ml (κλαριθρομυκίνη)

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

- 1 Τι είναι το «όνομα προϊόντος» και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το «όνομα προϊόντος»
- 3 Πώς να πάρετε το «όνομα προϊόντος»
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

5. Πώς να φυλάσσεται το «όνομα προϊόντος»
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Αντιβιοτικό για τη θεραπεία λοιμώξεων από μικρόβια ευαίσθητα στην κλαριθρομυκίνη.

Το παιδιατρικό εναιώρημα «όνομα προϊόντος» 250 mg/5ml ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε ευαίσθητους μικροοργανισμούς στην κλαριθρομυκίνη. Τέτοιες λοιμώξεις είναι:

1. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτιδα, πνευμονία)
2. Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα)
3. Οξεία μέση πυώδης ωτίτιδα
4. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. μολυσματικό κηρίο, θυλακίτιδα, αποστήματα, κυτταρίτιδα)
5. Συμπληρωματική θεραπεία σε γενικευμένες ή εντοπισμένες λοιμώξεις οφειλόμενες σε άτυπα μυκοβακτηρίδια (π.χ. *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* και *Mycobacterium kansasii*).

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

Μην πάρετε το «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) του παιδιού σας στα μακρολιδικά αντιβιοτικά ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του «όνομα προϊόντος».
- μαζί με φάρμακα που περιέχουν αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη, τερφεναδίνη και εργοταμίνη ή διυδροεργοταμίνη.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

Ενημερώστε το γιατρό σας σε περίπτωση που το παιδί σας:

- Υποφέρει από νεφρική ανεπάρκεια
- Έχει προβλήματα με το συκώτι
- Έχει υποκαλαιμία
- Παρουσιάζει διάρροια.
- Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης με κολχικίνη
- Έχει σοβαρή και παρατεταμένη λοίμωξης
- Έχει επιδείνωση συμπτωμάτων σοβαρής μασθένειας

Οι ενήλικες γυναίκες πριν λάβουν εναιώρημα «όνομα προϊόντος» θα πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους σε περίπτωση εγκυμοσύνης ή θηλασμού.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της Κλαριθρομυκίνης σε παιδιά κάτω των 6 μηνών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η ασφάλεια της Κλαριθρομυκίνης σε παιδιά με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις κάτω των 20 μηνών δεν έχει μελετηθεί.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με το ισοένζυμο CYP3A έχουν παρατηρηθεί με την ερυθρομυκίνη και /ή με την κλαριθρομυκίνη μετά την κυκλοφορία.

Ενημερώστε το γιατρό σας, εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν θεοφυλλίνη, βαλπροϊκό οξύ, καρβαμαζεπίνη, σιλοσταζόλη, σιζαπρίδη, διγοξίνη, κολχικίνη, από στόματος αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη), παράγωγα εργοταμίνης, διυδροεργοταμίνη, τριαζολάμη, μιδαζολάμη, αλπραζολάμη, μεθυλπρεδνιζολόνη, δισοπυραμίδη, φαινυτοΐνη, αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, πιμοζίδη, κινιδίνη, ριφαμπουτίνη, σιλδεναφίλη, tadalafil, vardenafil, tolterodine, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ομεπραζόλη, βινβλαστίνη, efavirenz, nevirapine, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fluconazole, atazanavir, itraconazole & saquinavir. Μπορεί να χρειασθεί τροποποίηση της δοσολογίας των φαρμάκων αυτών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαριθρομυκίνη (βλ. Προσέξτε ιδιαίτερα με το «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»).

Εάν πάσχετε από νεφρική ανεπάρκεια και λαμβάνετε παράλληλα θεραπεία με ριτοναβίρη και κλαριθρομυκίνη ενημερώστε το γιατρό σας γιατί μπορεί να χρειασθεί μείωση της δοσολογίας της κλαριθρομυκίνης.

Στους ενήλικες, σε περίπτωση που λαμβάνετε συγχρόνως με το «όνομα προϊόντος», φάρμακο που περιέχει ζιδοβουδίνη, θα πρέπει τα δύο αυτά φάρμακα να λαμβάνονται σε διαφορετικές ώρες.

Λήψη του «όνομα προϊόντος» με τροφές και ποτά

Το «όνομα προϊόντος» λαμβάνεται ανεξάρτητα από την τροφή

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Εάν νιώθετε ζαλάδες κατά τη θεραπεία με «όνομα προϊόντος», χρειάζεται προσοχή γιατί μπορεί η ζάλη αυτή να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

Πάντοτε να παίρνετε το «όνομα προϊόντος» αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δοσολογία στα παιδιά *σ' όλες τις λοιμώξεις εκτός από τις μυκοβακτηριδιακές* είναι 15 mg/kg ημερησίως σε δύο δόσεις, με μέγιστη δόση 500 mg την ημέρα.

Ενδεικτικές συνήθεις δόσεις ανά kg βάρους σώματος για βρέφη άνω των 6 μηνών (δε χορηγείται κάτω των 6 μηνών):

<u>Σωματικό βάρος</u>	<u>Δόση*</u>	<u>Αριθμός δόσεων</u>
16 kg	2,5 ml (125 mg)	2
20 kg	3 ml (150 mg)	2
30 kg	4 ml (200 mg)	2
40 kg	5 ml (250 mg)	2

- Δοσιμετρική σύριγγα των 10 ml με διαβαθμίσεις σε ml (κυβικά εκατοστά).

Η σύριγγα αυτή είναι κατάλληλη για την από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου και τοποθετείται μέσα στο συνδετικό πώμα, στο πάνω μέρος του φιαλιδίου. Οι διαβαθμίσεις που υπάρχουν στο σώμα της σύριγγας αντιστοιχούν στα απαιτούμενα ml εναιωρήματος ανάλογα με το σωματικό βάρος του παιδιού, όπως έχει καθορίσει ο γιατρός σας. Ως εκ τούτου, διαβάζετε απευθείας τις διαβαθμίσεις της δοσιμετρικής σύριγγας για την από του στόματος χορήγηση. Κάθε διαβάθμιση αντιστοιχεί σε μία μόνο δόση. Απαιτούνται δύο δόσεις την ημέρα.

Η δοσιμετρική σύριγγα πρέπει να καθαρίζεται αμέσως μετά τη χρήση.

Η συνήθης διάρκεια θεραπείας είναι 5 με 10 ημέρες. Το εναιώρημα μπορεί να λαμβάνεται πριν ή μετά τα γεύματα ή μαζί με γάλα.

Εάν το παιδί σας υποφέρει από νεφρική ανεπάρκεια

Η δοσολογία του εναιωρήματος Klaricid μειώνεται στο ήμισυ με μέγιστη δόση μέχρι 250 mg ημερησίως ή 250 mg δύο φορές ημερησίως σε πιο σοβαρές λοιμώξεις και η χορήγησή του δεν πρέπει να παρατείνεται πέρα από 14 ημέρες. Συμβουλευθείτε το γιατρό σας.

Ακόμα και εάν η κατάσταση υγείας του παιδιού σας έχει βελτιωθεί ή αποκατασταθεί πριν το τέλος της θεραπείας, μη διακόψετε τη χορήγηση του Klaricid. Συνεχίστε τη θεραπεία για όσες ημέρες σας έχει συστήσει ο γιατρός σας.

Δοσολογία σε παιδιά με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις

Στα παιδιά με γενικευμένη ή εντοπισμένη λοίμωξη από μυκοβακτηρίδιο (M. Avium, M.intracellulare, M. Chelonae, M Fortuitum, M kansasii) συνιστάται δοσολογία των 15 έως 30 mg/kg ημερησίως σε δύο δόσεις.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία με «όνομα προϊόντος» συνεχίζεται όσο διαρκεί το κλινικό όφελος. Η κλαριθρομυκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντιμυκοβακτηριδιακά φάρμακα.

Ενδεικτικές δοσολογίες ανά kg βάρους σώματος σε παιδιά άνω των 20 μηνών:

<u>Σωματικό βάρος</u>	<u>Δόση*</u>	<u>Αριθμός δόσεων</u>
10 kg	1,5-3 ml (75-150 mg)	2
15 kg	2-4 ml ((100-200 mg)	2
20 kg	3-6 ml (150-300 mg)	2
30 kg	4-8 ml (200-400 mg)	2
40 kg	5-10 ml (250-500 mg)	2

* Δοσιμετρική σύριγγα των 10 ml με διαβαθμίσεις σε ml (κυβικά εκατοστά). Η σύριγγα αυτή είναι κατάλληλη για την από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου και τοποθετείται μέσα στο συνδετικό πώμα, στο πάνω μέρος του φιαλιδίου.

Παρασκευή του εναιωρήματος

Η προσθήκη του νερού για την παρασκευή του εναιωρήματος μπορεί να γίνει είτε με χρήση δοσιμετρικής σύριγγας είτε με τη χρήση της χαραγής στο φιαλίδιο.

1. Χρήση της σύριγγας

Η χρήση της σύριγγας για την προσθήκη του νερού συνιστάται για τον πιο ακριβή προσδιορισμό του όγκου του νερού κατά την παρασκευή του εναιωρήματος. Γεμίζουμε τη σύριγγα με νερό βρύσης (10 ml), προσθέτουμε στο φιαλίδιο και ανακινούμε. Επαναλαμβάνουμε τη διαδικασία άλλες δύο φορές (συνολικά 3 γεμάτες σύριγγες).

2. Χρήση της χαραγής του φιαλιδίου

Προσθέτουμε στην αρχή λίγο νερό στο φιαλίδιο και ανακινούμε καλά. Στη συνέχεια, προσθέτουμε και άλλο νερό μέχρι την κόκκινη γραμμή.

Το εναιώρημα που σχηματίζεται περιέχει ευμεγέθεις κόκκους.

Η πυκνότητα της κλαριθρομυκίνης στο εναιώρημα που έχει ανασυσταθεί είναι 250 mg/5ml. Το εναιώρημα διατηρείται εκτός ψυγείου, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος έως και 14 ημέρες.

Το φιαλίδιο πρέπει να ανακινείται καλά πριν από κάθε χρήση.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση «όνομα προϊόντος» από την κανονική

Εάν το παιδί σας πάρει κατά λάθος υπερβολικές ποσότητες παιδιατρικού εναιωρήματος Klaricid, τότε είναι πιθανό να παρουσιάσει γαστρεντερικά ενοχλήματα και ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Σ' αυτές τις περιπτώσεις επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή με το Κέντρο Δηλητηριάσεων, Τηλ. 210 77 93 777, Αθήνα. Μπορεί να χρειασθεί ταχεία απομάκρυνση του φαρμάκου που δεν έχει απορροφηθεί ή άλλη αντιμετώπιση.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το «όνομα προϊόντος»

Εάν ξεχάσετε μία δόση, πάρτε τη δόση που ξεχάσατε το συντομότερο δυνατόν, και μετά συνεχίστε με την κανονική σας δόση βάσει του κανονικού προγράμματος που σας έχει δώσει ο γιατρός σας.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το «όνομα προϊόντος» μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παιδιατρικό εναιώρημα Klaricid συνήθως είναι ασφαλές και δεν προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται συχνότερα είναι: Διάρροια, έμετοι, κοιλιακοί πόνοι, δυσπεψία, ναυτία, δερματικά εξανθήματα, πονοκέφαλος ή αλλοίωση της γεύσης.

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αναφέρθηκαν επίσης οι κάτωθι ανεπιθύμητες ενέργειες:

- καντιντίαση του στόματος
- λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία
- αναφυλακτική αντίδραση, υπερευαισθησία
- υπογλυκαιμία
- ψυχωσική διαταραχή, ψευδαισθηση, αποπροσανατολισμός, συγχυτική κατάσταση, αποπροσωποποίηση, κατάθλιψη, άγχος, αϋπνία, ανώμαλα όνειρα
- σπασμοί, ζάλη, αγευσία, ανοσμία, δυσγευσία, παροσμία
- κώφωση, ίλιγγος, εμβοές
- torsades de pointes, παρατεταμένο qT ηλεκτροκαρδιογραφήματος, κοιλιακή ταχυκαρδία
- οξεία παγκρεατίτιδα, γλωσσίτιδα, στοματίτιδα, αποχρωματισμός της γλώσσας, αποχρωματισμός των οδόντων
- ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα, ηπατική χολοστατική, ίκτερος χολοστατικός, ίκτερος ηπατοκυτταρικός, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
- σύνδρομο stevens-johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, κνίδωση, εξάνθημα
- νεφρίτιδα διάμεση
- κρεατινίνη αίματος αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία για τοξικότητα της κολχικίνης με ταυτόχρονη χρήση κλαριθρομυκίνης και κολχικίνης, ειδικά στους ηλικιωμένους, μερικές εκ των οποίων εμφανίστηκαν σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε τέτοιους ασθενείς έχουν αναφερθεί και θάνατοι.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς

Οι ασθενείς με λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια που λαμβάνουν δόσεις «όνομα προϊόντος», για μεγάλη διάρκεια, πρέπει να υποβάλλονται σε στενή ιατρική παρακολούθηση τόσο κλινική όσο και εργαστηριακή.

Σε περίπτωση εμφάνισης κάποιας αντίδρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενημερώστε το γιατρό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το «όνομα προϊόντος» μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το «όνομα προϊόντος»

- Η δραστική ουσία είναι κλαριθρομυκίνη
- Τα άλλα συστατικά είναι:

Εμφάνιση του «όνομα προϊόντος» και περιεχόμενο της συσκευασίας

Κάτοχος αδειάς κυκλοφορία και παραγωγός

Παρασκευαστής

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}

2.Γ). Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CLARITHROMYCIN**, μορφή **Κόκκια μιας δόσης για πόσιμο υγρό 250mg/SACHET**, ορίζεται ως εξής:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Κοκκία μιας δόσης για πόσιμο υγρό 500 mg (κλαριθρομυκίνη)

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το «όνομα προϊόντος» και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το «όνομα προϊόντος»
3. Πώς να πάρετε το «όνομα προϊόντος»
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το «όνομα προϊόντος»
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Αντιβιοτικό για τη θεραπεία λοιμώξεων από μικρόβια ευαίσθητα στην κλαριθρομυκίνη.

Η κλαριθρομυκίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε ευαίσθητους σε αυτή μικροοργανισμούς. Τέτοιες λοιμώξεις είναι:

1. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτιδα, πνευμονία)
2. Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. φαρυγγίτις, ιγμορίτις)
3. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. θυλακίτις, κυτταρίτις, ερυσίπελας)
4. Συμπληρωματική θεραπεία σε γενικευμένες ή εντοπισμένες λοιμώξεις οφειλόμενες σε άτυπα μυκοβακτηρίδια (π.χ. *Mycobacterium avium* ή *Mycobacterium*

- intracellulare, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium kansasii)
5. Εκρίζωση του Helicobacter pylori για την αντιμετώπιση του έλκους του δωδεκαδακτύλου και πρόληψη των υποτροπών του, εφ' όσον χορηγείται σε συνδυασμό με αναστολείς της γαστρικής έκκρισης
 6. **Οδοντογενείς λοιμώξεις, ως φάρμακο δεύτερης επιλογής.**

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

Μην πάρετε το «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στα μακρολιδικά αντιβιοτικά ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του «όνομα προϊόντος».
- μαζί με φάρμακα που περιέχουν αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη, τερφεναδίνη και εργοταμίνη ή διυδροεργοταμίνη.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

- **Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας**
- Σε περίπτωση εγκυμοσύνης ή θηλασμού
- Σε περίπτωση ηπατικής νόσου
- Εάν νιώθετε ζαλάδες κατά τη θεραπεία με «όνομα προϊόντος», χρειάζεται προσοχή γιατί μπορεί η ζάλη αυτή να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών
- Σε περίπτωση υποκαλιαιμίας
- Σε περιπτώσεις επίμονης διάρροιας.
- Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης με κολχικίνη
- Σε περίπτωση σοβαρής και παρατεταμένης λοίμωξης
- Σε περίπτωση επιδείνωσης συμπτωμάτων σοβαρής μυασθένειας

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με το ισοένζυμο CYP3A έχουν παρατηρηθεί με την ερυθρομυκίνη και λή με την κλαριθρομυκίνη μετά την κυκλοφορία.

Ενημερώστε το γιατρό σας, εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν θεοφυλλίνη, βαλπροϊκό οξύ, καρβαμαζεπίνη, σιλοσταζόλη, σιζαπρίδη, διγοξίνη, κολχικίνη, από στόματος αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη), παράγωγα εργοταμίνης, διυδροεργοταμίνη, τριαζολάμη, μιδαζολάμη, αλπραζολάμη, μεθυλπρεδνιζολόνη, δισοπυραμίδη, φαινυτοΐνη, αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, πιμοζίδη, κινιδίνη, ριφαμπουτίνη, σιλδεναφίλη, tadalafil, vardenafil, tolterodine, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ομεπραζόλη, βινβλαστίνη, efavirenz, nevirapine, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fluconazole, atazanavir, itraconazole & saquinavir. Μπορεί να χρειασθεί τροποποίηση της δόσολογίας των φαρμάκων αυτών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαριθρομυκίνη (βλ. Προσέξτε ιδιαίτερα με το «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»).

Εάν πάσχετε από νεφρική ανεπάρκεια και λαμβάνετε παράλληλα θεραπεία με ριτοναβίρη και κλαριθρομυκίνη ενημερώστε το γιατρό σας γιατί μπορεί να χρειασθεί μείωση της

δοσολογίας της κλαριθρομυκίνης.

Στους ενήλικες, σε περίπτωση που λαμβάνεται συγχρόνως με κλαριθρομυκίνη φάρμακο που περιέχει ζιδοβουδίνη θα πρέπει τα δύο αυτά φάρμακα να λαμβάνονται σε διαφορετικές ώρες.

Λήψη του «όνομα προϊόντος» με τροφές και ποτά

Το «όνομα προϊόντος» λαμβάνεται ανεξάρτητα από την τροφή

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Εάν νιώθετε ζαλάδες κατά τη θεραπεία με «όνομα προϊόντος», χρειάζεται προσοχή γιατί μπορεί η ζάλη αυτή να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

Πάντοτε να παίρνετε το «όνομα προϊόντος» αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Όλες οι λοιμώξεις στις οποίες ενδείκνυται η κλαριθρομυκίνη, εκτός αυτών που αναφέρονται στη συνέχεια

Η συνήθης συνιστώμενη δόση της κλαριθρομυκίνης είναι 250 mg (1 sachet των 250 mg) δύο φορές την ημέρα. Σε βαρύτερες λοιμώξεις η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε 500 mg, δύο φορές την ημέρα. Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 6 έως 14 ημέρες. Οι δόσεις λαμβάνονται πρωί και βράδυ.

Αν υποφέρετε από νεφρική ανεπάρκεια, η δοσολογία της κλαριθρομυκίνης μειώνεται στο ήμισυ δηλ. 250 mg μια φορά την ημέρα ή 250 mg δύο φορές την ημέρα σε βαρύτερες λοιμώξεις και η θεραπεία δεν πρέπει να παρατείνεται πέρα από 14 ημέρες.

Τα κοκκία μίας δόσης για πόσιμο υγρό 250 mg δε χορηγούνται σε παιδιά κάτω των 12 ετών.

Λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδιο

Η συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες με γενικευμένη ή εντοπισμένη λοίμωξη από μυκοβακτηρίδιο (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*) είναι 500 mg δύο φορές την ημέρα. Η θεραπεία συνεχίζεται όσο διατηρείται η κλινική βελτίωση. Το «όνομα προϊόντος» πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντιμυκοβακτηριδιακά φάρμακα.

Οι δόσεις λαμβάνονται πρωί και βράδυ.

Εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού

Τριπλό θεραπευτικό σχήμα

Κλαριθρομυκίνη 500 mg (2 sachets των 250 mg ή 1 δισκίο των 500 mg) δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με Αμοξικιλίνη 1000 mg δύο φορές την ημέρα και Ομεπραζόλη 20 mg 2 φορές την ημέρα για 7 ημέρες.

Κλαριθρομυκίνη 500 mg (2 sachets των 250 mg ή 1 δισκίο των 500 mg) δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με Αμοξικιλίνη 1000 mg δύο φορές την ημέρα και Ομεπραζόλη 40 mg ημερησίως για 7 ημέρες.

Διπλό θεραπευτικό σχήμα

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 500 mg τρεις φορές την ημέρα για 14 ημέρες, σε συνδυασμό με αναστολείς της γαστρικής έκκρισης.

Οδοντογενείς Λοιμώξεις

250 mg δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες.

Ο γιατρός σας θα επιλέξει το θεραπευτικό σχήμα που ταιριάζει στην περίπτωση σας. Ακόμα και αν η κατάσταση της υγείας σας έχει βελτιωθεί ή αποκατασταθεί πριν το τέλος της θεραπείας, μη διακόψετε τη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης. Συνεχίστε τη θεραπεία για όσες ημέρες σας έχει συστήσει ο γιατρός σας.

Παρασκευή του διαλύματος: Αδειάστε το περιεχόμενο του φακελιδίου μέσα σε ένα ποτήρι πόσιμο νερό και ανακατέψτε καλά. Το σχηματιζόμενο διάλυμα πρέπει να λαμβάνεται ολόκληρο.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση «όνομα προϊόντος» από την κανονική

Από τις αναφορές που υπάρχουν προκύπτει ότι μετά τη λήψη μεγάλης ποσότητας κλαριθρομυκίνης πρέπει να αναμένονται γαστρεντερικά συμπτώματα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με υπερβολικές δόσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται με την ταχεία απομάκρυνση του φαρμάκου που δεν έχει ακόμα απορροφηθεί και με υποστηρικτικά μέτρα.

Σ' αυτές τις περιπτώσεις, ενημερώστε το γιατρό σας ή το Κέντρο Δηλητηριάσεων, τηλ.: 210 77 93 777 Αθήνα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το «όνομα προϊόντος»

Εάν ξεχάσετε μία δόση, πάρτε τη δόση που ξεχάσατε το συντομότερο δυνατόν, και μετά συνεχίστε με την κανονική σας δόση βάσει του κανονικού προγράμματος που σας έχει δώσει ο γιατρός σας..

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το «όνομα προϊόντος» μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται συχνότερα είναι: Διάρροια, έμετοι, κοιλιακοί

πόννοι, ναυτία, δυσπεψία, δερματικά εξανθήματα, πονοκέφαλος και αλλοίωση της γεύσης.

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αναφέρθηκαν επίσης οι κάτωθι ανεπιθύμητες ενέργειες:

- καντιντίαση του στόματος
- λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία
- αναφυλακτική αντίδραση, υπερευαισθησία
- υπογλυκαιμία
- ψυχωσική διαταραχή, ψευδαίσθηση, αποπροσανατολισμός, συγχυτική κατάσταση, αποπροσωποποίηση, κατάθλιψη, άγχος, αϋπνία, ανώμαλα όνειρα
- σπασμοί, ζάλη, αγευσία, ανοσμία, δυσγευσία, παροσμία
- κώφωση, ίλιγγος, εμβοές
- torsades de pointes, παρατεταμένο qt ηλεκτροκαρδιογραφήματος, κοιλιακή ταχυκαρδία
- οξεία παγκρεατίτιδα, γλωσσίτιδα, στοματίτιδα, αποχρωματισμός της γλώσσας, αποχρωματισμός των οδόντων
- ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα, ηπατική χολοστατική, ίκτερος χολοστατικός, ίκτερος ηπατοκυτταρικός, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
- σύνδρομο stevens-johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, κνίδωση, εξάνθημα
- νεφρίτιδα διάμεση
- κρεατινίνη αίματος αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα

Όταν συγχορηγείται η κλαριθρομυκίνη με ομεπραζόλη παρατηρείται μερικές φορές αναστρέψιμος αποχρωματισμός της γλώσσας και αλλοίωση της γεύσης.

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία για τοξικότητα κολχικίνης με ταυτόχρονη χρήση της κλαριθρομυκίνης και κολχικίνης, ειδικά στους ηλικιωμένους, μερικές εκ των οποίων εμφανίστηκαν σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε τέτοιους ασθενείς έχουν αναφερθεί και θάνατοι.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς

Οι ασθενείς με λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια που λαμβάνουν «όνομα προϊόντος», για μεγάλη διάρκεια, πρέπει να υπόκεινται σε στενή ιατρική παρακολούθηση τόσο κλινική όσο και εργαστηριακή.

Σε περίπτωση εμφάνισης κάποιας αντίδρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενημερώστε το γιατρό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το «όνομα προϊόντος» μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το «όνομα προϊόντος»

- Η δραστική ουσία είναι κλαριθρομυκίνη
- Τα άλλα συστατικά είναι:

Εμφάνιση του «όνομα προϊόντος» και περιεχόμενο της συσκευασίας

Κάτοχος αδείας κυκλοφορία και παραγωγός

Παρασκευαστής

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.
4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η εγκύκλιός μας με αρ 68729/24-10-2008.

Κοινοποίηση:

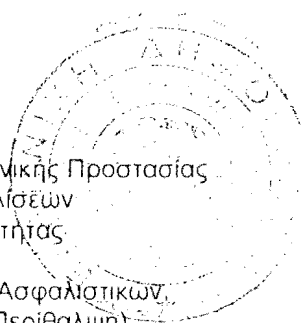
1. Ετ.: ABBOTT LABORATORIES ΕΛΛΑΣ ΑΒΕΕ
Λ. ΒΟΥΛΙΑΓΜΕΝΗΣ 512,
17 456 ΑΛΙΜΟΣ

Η ΑΝΑΠΛ. ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΗ ΔΔΥΕΠ

ANNA KATSIΦH

Αποδέκτες για ενέργεια :

1. Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης
Δ/ση Φαρμάκων & Φαρμακείων
Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα
2. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ
Λ. Μεσογείων 136
155 61 Αθήνα
3. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών
Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περίθαλψη)
4. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωση των
τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
5. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
6. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΟΒΑΘΡΙΑ
Η ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΗ
ΓΕΝΙΚΗΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ

ΔΕΛΤΙΑ ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ

7. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
8. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
9. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
10. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα
11. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παιδων "Π. & Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί
12. ΣΦΕΕ
Λεωφ.Κηφισίας 280 & Αγρινίου 3
152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα
13. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Λάμπα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
14. Σύλλογο Αντ/πων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατοΐου
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ
15. Δελτίο Αγορανομίας
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
16. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Αγ. Κωνσταντίνου 5
103 51 ΑΘΗΝΑ
17. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Φαρ/κών Μελετών & Έρευνας
 2. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
 3. Γραμματεία Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
 4. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου
- Θ.Μ.09/2011